Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

Die diaplazentare Passage von Arzneimitteln und körperfremden Substanzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Edith Dürr
aus Tübingen

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0067

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

Die diaplazentare Passage von Arzneimitteln und körperfremden Substanzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Edith Dürr
aus Tübingen

1970

Gedruckt mit Unterstützung des Kultusministeriums Baden-Württemberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Mörike

1. Berichterstatter: Professor Dr. Schmidt

2. Berichterstatter: Professor Dr. Uehleke

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Professor Dr. Schmidt danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine freundlichen Anregungen und Hinweise.

Mein besonderer Dank gilt Frl. Käppner für ihre reizende Hilfsbereitschaft bei der Literatursuche.

Außerdem danke ich Herrn Diplomchemiker Dr. Schmutte für seine fachlichen Erläuterungen und Herrn Maier für die bereitwillige Hilfe bei der Fertigstellung der Photographien.

Für seine wohlwollende Unterstützung sei Herrn Professor Dr. Uehleke vom Pharmakologischen Institut ebenfalls herzlich gedankt.

D I S P O S I T I O N

	Seite
I EINLEITUNG	1
II MORPHOLOGIE, MORPHOMETRIE UND PHYSIOLOGIE DER PLAZENTA	2
1. Zur Morphologie der Plazenta	2
a) Struktur und Gefäßversorgung der fetalen Kotyledonen	2
b) Die Plazentarzotte	3
2. Morphometrie der Plazenta	4
3. Die Blutzirkulation im intervillösen Raum	5
a) Mütterliche Faktoren der Blutzirkulation	5
b) Kindliche Faktoren der Blutzirkulation	5
4. Quantitative Angaben zur intervillösen Zirkulation	6
5. Blutgasanalytische Daten zur intervillösen Zirkulation	
6. Die fetale plazentare Zirkulation	7
7. Quantitative Angaben zur fetalen plazentaren Zirkulation	8
8. Blutgasanalytische Daten zur fetalen plazentaren Zirkulation	8
9. Blutvolumina von Mutter und Fetus	9
a) Gesamtblutvolumen	9
b) Plasmavolumen	9
c) Formelementevolumen	9
10. Gewichte von Fetus und Plazenta	10
III DIE PLAZENTARPASSAGE	
1. Die Plazentarschranke	11
2. Grundlagen der Plazentarpassage	11
a) Plazentare Kriterien	11
aa) Die Oberfläche der Membran	11
bb) Die Dicke der Membran	11

Seite

cc) Der Gehalt an Lysoverbindungen 12
dd) Pathologische Veränderungen in der Plazenta 12
ee) Der Eigenstoffwechsel der Plazenta 12
ff) Die Enzymaktivität der Plazenta 14
gg) Struktur und Stereospezifität der Plazenta 16
hh) Um- und Abbauvorgänge innerhalb der Plazentarmembran 17
ii) Die Speicherfähigkeit der Plazenta 18
b) Mütterliche und fetale Kriterien 18
aa) Höhe des mütterlichen und fetalen Gesamtblutvolumens 18
bb) Höhe des mütterlichen und fetalen Plazentaminutenvolumens 18
cc) Geburtshilfliche pathologische Zustände der Mutter 19
c) Die Substanzen betreffende Kriterien 19
aa) Die Lipoidlöslichkeit der Substanz 19
bb) Der Ionisationsgrad der Substanz 20
cc) Das Molekulargewicht der Substanz 21
dd) Die Proteinbindung der Substanz 21
3. Die fundamentalen Mechanismen der Plazentarpassage 22
a) Die einfache Diffusion 22
b) Die erleichterte Diffusion 22
c) Der aktive Transport 22
d) Die Pinozytose 22
e) Die Passage durch Mikroporen 22

IV AUSTAUSCH KÖRPEREIGENER STOFFE 23
TABELLE XI: SYNOPSIS DES BLUTES VON NICHT-SCHWANGEREN, SCHWANGEREN UND VOM FETUS

1. Gasaustausch 24
a) Der O_2-Transport 24
b) Die CO_2-Abgabe 24

Seite

2. Säurebasen-Korrelation im mütterlichen und fetalen Blut 25
3. Wasser und Elektrolyte 25
4. Einige fetale Ernährungsstoffe 27
5. Blutzellenpassage 29
6. Passage von Immunglobulinen 30

V PASSAGE KÖRPERFREMDER SUBSTANZEN, INSBESONDERE VON MEDIKAMENTEN 31
1. Allgemein 31
2. Tabelle der quantitativen Werte zum Austausch körperfremder Substanzen
3. Diskussion der Tabellenangaben 34
a) Spezies 34
b) Graviditätsmonat 35
c) Dosis 35
d) Art der Verabreichung 35
e) Methode der Blutentnahme 37
f) Der Verteilungsquotient Q 38
g) Analysenmethoden 38
h) Das Gleichgewicht 40
i) Die Eliminationshalbwertzeit 41

VI BESONDERHEITEN DES FETALEN ORGANISMUS IN BEZUG AUF DEN ARZNEIMITTELMETABOLISMUS 43
1. Hydratation und Verteilungsmodus 43
2. Fermentsystem 44
3. Entgiftungssystem 45
4. Eliminationssystem 47

VII ÜBER DIE PLAZENTARPASSAGE VERSCHIEDENER ARZNEIMITTEL UND FREMDSUBSTANZEN UND IHRE WIRKUNG AUF DEN FETUS 48
1. Auf das vegetative und periphere Nervensystem wirkende Mittel 48
a) Ganglienblocker 48
b) Lokalanaesthetika 48
c) Muskelrelaxantien 48
d) Sympathomimetika 49

Seite

e) Parasympatholytika 50
2. Auf das Zentralnervensystem wirkende Mittel 50
a) Sedativa und Hypnotika 50
b) Barbiturate 50
c) Narkosemittel 54
aa) Inhalationsnarkotika 54
bb) Intravenöse Narkotika 55
d) Antiepileptika 56
e) Energetika 56
f) Psychopharmaka 57
g) Analgetika 59
h) Antipyretika 62
i) Analeptika 64
k) Antirheumatika 65
3. Auf Herz und Kreislauf wirkende Mittel 65
a) Herzglykoside 65
b) Kreislaufmittel 65
4. Antikoagulantien 66
5. Chemotherapeutika 67
a) Sulfonamide 67
b) Antibiotika 68
c) Tuberculostatika 74
d) Antimalariamittel 74
e) Desinfektionsmittel für die Harnwege 74
6. Hormone 75
7. Verschiedenes 76
8. Schutzimpfungen 77

VIII SCHLUSSFOLGERUNGEN UND DISKUSSION 78
IX ZUSAMMENFASSUNG 95
X LITERATUR 96

I EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich im besonderen mit der Durchlässigkeit der Plazenta für Arzneimittel und Fremdsubstanzen. Unter dem Eindruck der Thalidomid-Katastrophe erschienen in den letzten Jahren im Zusammenhang mit der Toxikologie der Praentalzeit viele Einzelveröffentlichungen. Es gilt, möglichst genau zu erforschen, welche Medikamente in welchem Umfang an die Mutter verabreicht werden können, ohne daß der Fetus geschädigt wird.

An den Gerichtsmediziner wird hin und wieder die Frage gestellt, ob ein an die Mutter verabreichtes Mittel die Frucht geschädigt hat, ob es die Lebensfähigkeit des Kindes beeinträchtigt hat oder ob es zum Fruchttod geführt hat, wobei oft noch die Frage der Einnahme als Abtreibungsmittel geklärt werden muß. Die Beurteilung solcher Fälle setzt genaue Kenntnisse über die Morphologie und Physiologie der Plazenta, die Grundlagen und fundamentalen Mechanismen der Plazentarpassage, wie z.B. den Austausch körpereigener Stoffe, voraus. Von größter Wichtigkeit sind Kenntnisse über die Pharmakokinetik körperfremder Substanzen.

Es wird daher der Versuch gemacht, die Angaben aus der Literatur nach Sichtung und Ordnung kritisch zu würdigen. Durch Auswertung quantitativer Untersuchungen aus der Literatur soll versucht werden, Gesetzmäßigkeiten abzuleiten, die eventuelle Vorhersagen über die Größenordnungen der ins kindliche Blut übertretenden Arzneimittelmengen bei Verabreichung an die Mutter zulassen. Auch heute noch ist das Wissen über die Plazenta und ihre Funktionen mehr von qualitativer als von quantitativer Natur. Dabei hängt das Wohlergehen des Fetus hauptsächlich von der Genauigkeit der qualitativen und quantitativen Selektivität der Plazentarschranke ab.

II MORPHOLOGIE, MORPHOMETRIE UND PHYSIOLOGIE DER PLAZENTA

1. Zur Morphologie der Plazenta

In der Plazenta können nach AHERNE u. DUNNILL (1966) zwei morphologische Hauptkomponenten unterschieden werden:

Das Parenchym, bestehend aus Zotten und intervillösem Raum, deren Gesamtheit den Ort des Stoffaustausches darstellt.

Das nicht-parenchymatöse Gewebe, bestehend aus Chorion- und Dezidualplatte, fetalen Gefäßen mit einem Durchmesser größer als 0,1 cm und den plazentaren Septen. Es ist nicht am Stoffaustausch beteiligt.

a) Struktur und Gefäßversorgung der fetalen Kotyledonen.

Nach Eintritt in die Chorionplatte teilen sich die Nabelschnurarterien und münden in die Kotyledonen ein (SPANNER, 1940). Der Kotyledo ist die kreislaufmechanisch unabhängige fetale vaskuläre Einheit. Er besitzt eine Stammarterie, die sich in Arterien 2. und 3. Ordnung und am Ende in das endovillöse Kapillarnetz aufzweigt. Letzteres steht in engstem Kontakt mit der synzytiokapillären Membran und ist für den feto-maternellen Stoffaustausch in den Zotten verantwortlich. Die Zahl der Stammarterien, bzw. Kotyledonen beträgt nach CRAWFORD (1962 a) 200, nach WILKIN (1965) 20 - 40; sie bleibt während der Schwangerschaft konstant.

Daneben gibt es nach BØE (1953, 1954) noch ein paravaskuläres Kapillarnetz, das sich in den Zottenstämmen um die Arterien und Venen schlingt und mit dem endovillösen Kapillarsystem in Beziehung steht. Nach KRANTZ u. KUBLI (1967) könnte es zur Vermeidung einer Überbelastung der Zottenkapillaren dienen. Während der Schwangerschaft nimmt ein Kotyledo um das 500-fache seines ursprünglichen Volumens zu.

b) Die Plazentarzotte

Das für die Funktion der Plazenta wichtigste Element ist die Plazentarzotte, die im mütterlichen Blutstrom schwimmt. Hier spielen sich die Vorgänge der Absorption, Exkretion und Sekretion ab. Ihre epitheliale Bekleidung besteht bei der reifen Plazenta aus nurmehr einer Schicht, dem Synzytium. Es differenziert sich gegen das Ende der Schwangerschaft in Kernhaufen und kernlose Membranen, sog. synzytiokapilläre Membranen. Die letzteren sind für den Stoffaustausch von besonderer Wichtigkeit.

In den Zottenstämmen 1. und 2. Ordnung sind glatte Muskelfasern vorhanden (IIZUKA, 1916; SPANNER, 1935 u. 1940). STIEVE (1946) bestreitet dieses Vorkommen. KING (1965) berichtet aber von der Isolierung eines kontraktilen Proteins, das wahrscheinlich identisch ist mit Aktomyosin. Nervenfasern gibt es in den Zotten nicht (SPANNER, 1935 u. 1940).

2. Morphometrie der Plazenta

Die Korrelationen zwischen Struktur und Funktion können durch quantitative Angaben erhellt werden.

Tabelle I

Plazentavolumen	488±99 ml	AHERNE u. DUNNILL, 1966
Nichtparenchymatöses Gewebe	20,8±3,2 %	AHERNE u. DUNNILL, 1966
Parenchym	~80 %	" "
davon:		
Intervillöser Raum	35,8±3,2 %	" "
Chorionzotten	57,9±5,7 %	" "
Fibrin	4,3±2,1 %	" "
Zottenoberfläche	11,0±1,3 m^2	AHERNE u. DUNNILL, 1966
	~15 m^2	SNOECK, 1958
Kapillaroberfläche	12,2±1,5 m^2	AHERNE u. DUNNILL, 1966
Kapillarvolumen	45,0 ml	AHERNE u. DUNNILL, 1966
Dicke der synzytio-kapillären Membran der Zotte	2,0 µ	WILKIN, 1965
	3,5 µ	AHERNE u. DUNNILL, 1966
	5,0 µ	ARNOLD et al., 1961
	5,5 µ	WISLOCKI u. DEMPSEY, 1955
	5,5 µ	WULF, 1960
davon:		
Synzytiotrophoblast	1,5-2,5 µ	WISLOCKI u. DEMPSEY, 1955
mit Mikrozotten	1,0-2,0 µ	" "
Zytotrophoblast	0,5-1,0 µ	" "
Basalmembran	150 m µ	" "
Zottenstroma	0,5-1,0 µ	" "
Kapillarendothel	1,0-2,0 µ	" "

3. Die Blutzirkulation im intervillösen Raum

Der intervillöse Raum ist die Gesamtheit der kapillären Spalten zwischen dem Netzwerk der fetalen Zotten (SCHREINER, 1966).

a) Mütterliche Faktoren der Blutzirkulation

Die wichtigste treibende Kraft für den Blutstrom durch den intervillösen Raum ist die vis a tergo der aus den Spiralarterien stammenden arteriellen "Jets" nach BORELL. Mit einem arteriellen Druck von 60 - 70 mm Hg strömt das mütterliche Blut in Richtung auf die Chorionplatte, um sich duschenartig über die End- oder Resorptionszotten zu ergießen und schließlich zur Basalplatte zurückzufließen (BORELL et al. 1958; RAMSEY, 1963), wo die venöse Drainage stattfindet. Der Druck des Blutes beim Austritt in den intervillösen Raum begünstigt eine gute Durchmischung bzw. Zirkulation des Blutes und verhindert arterio-venöse Kurzschlüsse, was für den feto-maternellen Stoffaustausch von Bedeutung ist (SCHREINER, 1966). Hinzu kommt, daß die Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Basalplatte, wo sich die meisten fetalen Resorptionszotten befinden, wesentlich schneller ist als im Bereich der Chorionplatte (CRAWFORD 1956, 1962 a). Der mütterliche Blutdruck im intervillösen Raum beträgt nach MARX (1961) im Liegen 7 - 10 mm Hg, im Stehen 30 mm Hg.
Einen weiteren mütterlichen Faktor für die Zirkulation stellen die Schwangerschaftswehen dar (WAGNER 1929, RAMSEY 1954). Die Uteruskontraktionen bewirken zwar eine Verlangsamung der arteriellen Blutzufuhr, aber da gleichzeitig der venöse Abfluß in gleichem Maße gebremst wird, ist die Kontinuität des feto-maternellen Stoffaustausches gewährleistet (RAMSEY et al. 1965).

b) Kindliche Faktoren der Blutzirkulation

Hierzu gehören die Zottenpulsationen infolge der kindlichen Herzaktion, die melkende Wirkung der glatten Muskulatur der Zotten und die Entleerung des intervillösen Raumes durch die

Annäherung der mütterlichen und fetalen Seite der Plazenta infolge der Kontraktion der Haftzottenmuskulatur an Basalplatte und Septen (KRANTZ u. KUBLI, 1967).

4. Quantitative Angaben zur intervillösen Zirkulation

Tabelle II

Volumen des intervillösen Raumes	250 ml	(ADAMSONS, 1965)
	170 ml	(AHERNE u. DUNNILL, 1966)
Minutenvolumen des intervillösen Raumes	500 - 800 ml/min	(ASSALI et al.,1953)
	124 - 150 ml/min kg Plaz.	(METCALFE et al. 1953, 1955)
	215 ml/min	(BEER et al., 1955)
	375 - 560 ml/min	(BARTELS, 1962)
	350 - 550 ml/min	(WULF, 1965)

5. Blutgasanalytische Daten zur intervillösen Zirkulation

Tabelle III

O_2-Sättigung	34,4 %	(VOGEL et al., 1965)
O_2-Gehalt	5,5 Vol. %	(VOGEL et al., 1965)
O_2-Partialdruck	21,4 mm Hg	(VOGEL et al., 1965)
	37,5 mm Hg	(MARX, 1961)
pH	7,332	(BEER et al., 1955)

6. Die fetale plazentare Zirkulation

Der fetale Blutdruck ist die treibende Kraft für die fetale plazentare Zirkulation. In bezug auf den fetoplazentaren Stoffaustausch ist zu bemerken, daß der Druck in den fetalen Kapillaren erheblich höher ist als im intervillösen Raum. Der Druckgradient ist also vom Fetus zum intervillösen Raum gerichtet.

Tabelle IV

Im einzelnen beträgt der

Druck in den Aa. umbilicales	48 mm Hg	(MARGOLIS u.ORCUTT, zit.nach SCHREINER, 1966)
	120 mm Hg	(LEE u. HON, zit. nach SCHREINER, 1966)
	22,4 - 30 mm Hg	(MARX, 1961)
Druck in der V. umbilicalis	24 - 30 mm Hg	(SCHREINER, 1966)
Druck in den fetalen Zottenkapillaren	35 mm Hg	(SCHREINER, 1966)

Die plazentaren fetalen Gefäße reagieren auf Änderungen der CO_2- und O_2-Spannung (PANIGEL, 1959). Die Erhöhung der O_2-Spannung bewirkt Vasokonstriktion, die Erhöhung der CO_2-Spannung Vasodilation. Die utero-plazentaren Gefäße zeigen diese Reaktionen nicht. Weiterhin reagieren die Nabelgefäße und die fetalen Blutgefäße in den Kotyledonen auf pharmakodynamische Konzentrationen. Adrenalin, Serotonin, Dehydroergotamin und Methylergobasin haben eine Vasokonstriktion zur Folge. Interessant ist, daß sich der arterielle Druck im Kotyledo erst bei 25 µg Serotonin erhöht, während in der A. umbilicalis 0,5 µg genügen (PANIGEL, 1962). PANIGEL deutet dies in der Weise, daß er dem Kotyledo eine Kontrollfunktion beim Austausch von diffusiblen toxischen Substanzen wie Serotonin zuschreibt. Indem sie inaktiviert werden, nimmt demnach ihre konstriktorische Wirksamkeit auf die fetalen Blutgefäße ab.

7. Quantitative Angaben zur fetalen plazentaren Zirkulation

Tabelle V

Minutenvolumen der Aa. umbilicales am Termin	94-127 ml/min kg Plaz.	(ASSALI et al.1960)
	250 ml/min	(BARTELS et al. 1962)
	200-350 ml/min	(WULF 1965)
Minutenvolumen der Zottenkapillaren	150 ml/min	(HASELHORST u. STROMBERGER 1930)
	70-200 ml/min	(KAYSER 1954)
	500 ml/min	(ROMNEY et al.1955)
	150 ml/min	(WULF 1962)
	300-400 ml/min	(ADAMSONS 1965)

8. Blutgasanalytische Daten zur fetalen plazentaren Zirkulation

Tabelle VI

O_2-Sättigung in den fetalen Zottenkapillaren	57,5 %	(VOGEL et al.1965)
O_2-Partialdruck in den fetalen Zotten kapillaren	27,0 mm Hg	(VOGEL et al.1965)

9. Blutvolumina von Mutter und Fetus

Mit zunehmender Reife des Fetus nimmt das relative Blutvolumen ab. Es beträgt beim Frühgeborenen 10,8 %, beim Reifgeborenen 9,8 ± 0,87 % und beim Erwachsenen 7,8 % des Körpergewichts. Entsprechend verhält sich das Plasmavolumen, das beim Frühgeborenen 6,2 %, beim Reifgeborenen 4,1 % und beim Erwachsenen 4,8 % des Körpergewichts beträgt (SCHULMAN et al., 1954).
Die folgende Tabelle VII gibt einen Vergleich der Blutvolumina von Mutter und Fetus.

Tabelle VII

a) Gesamtblutvolumen (in ml/kg Körpergewicht)

Mutter	Fetus
73 - 83 ml/kg (HALLMANN, 1966)	1. Monat: 101 ml/kg
65,6 ml/kg (WASSERMANN et al. 1951, zit. nach Documenta Geigy 1960)	2. Monat: 98 ml/kg (CSORBA u. JEZERNICZKY, 1966)
	3. Monat: 89 ml/kg
	Geburt: 78 ml/kg (USHER et al., 1963)

b) Plasmavolumen

Mutter	Fetus
39,8 ml/kg (WASSERMANN et al. 1951, zit. nach Documenta Geigy, 1960)	1. Monat: 56 ml/kg
	2. Monat: 63 ml/kg (CSORBA u. JEZERNICZKY, 1966)
	3. Monat: 66 ml/kg
	Geburt: 42,1 ml/kg (KLEIHAUER, 1967)

c) Formelementevolumen

Mutter	Fetus
25,8 ml/kg (WASSERMANN et al. 1951, zit. nach Documenta Geigy 1960)	1. Monat: 45 ml/kg
	2. Monat: 36 ml/kg (CSORBA u. JEZERNICZKY 1966)
	3. Monat: 23 ml/kg
	Geburt: 35,9 ml/kg (KLEIHAUER, 1967)

10. Gewichte von Fetus und Plazenta

Das Gewicht der Plazenta beträgt am Termin etwa 500 g. Der Nachgeburt - Kind - Gewichtsindex (mit Eihäuten und Nabelschnur) und der reine Plazenta - Kind - Gewichtsindex dienen zum Vergleich der Plazentagewichte (EMMRICH, 1966).

Tabelle VIII

	Nachgeburt-Kin-Gewichtsindex	Plazenta-Kind-Gewichtsindex
Bei Reifen	0,17	0,13
Bei Frühgeburten	0,22	0,18
Bei Spätgestosen	-	niedriger

Mit dem Wachstum der Plazenta an Gewicht, Größe und Gefäßbildung wächst die plazentare Kapazität an permeablen Membranen progressiv. Liegt das Plazentagewicht unter 500 g, so soll die perinatale kindliche Mortalität ansteigen. Die Größe der Plazenta bestimmt in entscheidender Weise das Wachstumstempo des Feten. Den Beweis hierfür lieferten Versuche mit zweieiigen Zwillingen von KNAUS (1964). Demnach entwickelt sich derjenige Zwilling schneller, der an der größeren Plazenta hängt.

Das Mindestgewicht des ausgetragenen Kindes beträgt 3000 g. Die folgende Tabelle IX nach KNAUS (1964) gibt Aufschluß über die Korrelation zwischen dem Gewicht des Kindes und dem Plazentagewicht.

Tabelle IX

Zahl der Kinder	Gewicht der Kinder	Plazentagewicht
1100	2500 - 3000 g	483,3 g
1800	3000 - 3500 g	578,9 g
1100	3500 - 4000 g	653,3 g
130	4100 - 4300 g	730,0 g
96	4300 - 4500 g	761,5 g

III DIE PLAZENTARPASSAGE

1. Die Plazentarschranke

Die Plazentarschranke ist definiert als dasjenige Gewebe eines sich entwickelnden Embryo, das mit mütterlichen Geweben und Flüssigkeiten in Kontakt steht. Ihre primäre Funktion gilt dem Austausch von Substanzen von der Mutter zum Fetus und umgekehrt (STEEN u. MONTAGU, 1963). Dabei kontrolliert sie selektiv das Ausmaß der Übertragung zahlreicher Substanzen von unterschiedlichem Molekulargewicht und unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung.

2. Grundlagen der Plazentarpassage

Allgemein ist das Ausmaß der Plazentarpassage durch folgende Kriterien charakterisiert:

a) Plazentare Kriterien

aa) Die Oberfläche der Membran. Sie vergrößert sich in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft durch Neubildung von Zotten und Kapillaren um das Zwölffache (WILKIN u. BURSZTEJN, 1958, zit. nach SCHREINER, 1965) und beträgt bei der reifen Plazenta etwa 11 - 15 m^2 (siehe S. 4).

bb) Die Dicke der Membran. Bei der jugendlichen Plazenta beträgt der Abstand zwischen der Zottenoberfläche und dem Kapillarlumen nach ARNOLD et al. (1961) 20 - 30 µ, bei der reifen Plazenta 5 µ, nach WISLOCKI u. DEMPSEY (1955) und WULF (1960) 5,5 µ. Der Abstand verringert sich also um das 4 - 5 fache gegen das Ende der Schwangerschaft hin. Bei kleinen Abständen steigen die Diffusionsvorgänge wegen des wachsenden Konzentrationsgradienten an. Mit zunehmender Reife der Plazenta laufen die Austauschvorgänge folglich schneller ab (ARNOLD et al. 1961).

cc) Der Gehalt an Lysoverbindungen. In bezug auf die Permeabilität der Plazentarmembran scheint u.a. der hohe Gehalt der Plazenta an Lysoverbindungen von Bedeutung zu sein. Bei der Ratte liegen 25 % des Gesamtlipidphosphors als Lysoverbindungen vor. Nach WINKLER (1963) dürften die starke Oberflächenaktivität der Lysoverbindungen und die damit in Zusammenhang stehenden Permeabilitätseffekte ein wichtiges Kriterium für die Plazentarpassage sein.

dd) Pathologische Veränderungen in der Plazenta. Nach CRAWFORD (1965 d) ist ihre Bedeutung wahrscheinlich unerheblich, da bei verzögerter Übertragung gleichzeitig auch die Sauerstoffzufuhr so stark gedrosselt ist, daß der Fetus schon dadurch abstirbt. Nach MICHEL (1967) tritt der Tod des Kindes noch vor Wehenbeginn oder während der Geburt ein, wenn die Infarzierung der Plazenta mehr als 30 % beträgt.

ee) Der Eigenstoffwechsel der Plazenta. Aus dem Stoffwechsel der Plazenta, u. zw. aus der Glykolyse und dem Zitronensäurezyklus gekoppelt mit oxydativer Phophorylierung stammt die Energie für den aktiven Stofftransport (VILLEE, 1962). Der begrenzende Faktor bei der Energiegewinnung ist in erster Linie der Sauerstoff. Durchblutungsstörungen der Plazenta haben daher eine Reduktion der Herstellung von energiereichen Phosphaten zu Folge, die wiederum zur Herabsetzung der Durchlässigkeit für aktiv zu transportierende Substanzen führt.

Ein zweiter Faktor sind die von der Plazenta gebildeten Östrogene, unter deren Wirkung die ATP-Bildung über eine Aktivitätssteigerung der Pyridin- Nukleotid-Transhydrogenase um das 2 1/2 fache gesteigert wird (VILLEE u. HAGERMANN, 1953; VILLEE, 1962). Eine verminderte Östrogenbildung z.B. bei Spätgestose oder Diabetes kann zu einer Störung des diaplazentaren Stoffaustausches führen. Auch vom Fetus stammende Steroide sollen einen hemmenden oder aktivierenden Effekt auf die plazentaren Enzyme haben (PULKKINEN, 1966).

Über plazentare Stoffwechselreaktionen in bezug auf Medikamente geben die Versuche von JUCHAU et al. (1968) Aufschluß. Wichtig ist die Reduktion der Azobindung von Arzneimitteln und von Färbemitteln gewisser Nahrungsstoffe, da einige Azoverbindungen zu den karzinogenen Stoffen gehören, andere in Tierexperimenten teratogene Wirkungen gezeigt haben. Die Reduktion der Azobindung ist eine NADPH - abhängige Reaktion. Eine Reduktion aromatischer Nitro-Radikale erfolgt in der Plazenta nicht. JUCHAU et al. (1968) schließen daraus, daß in der frühen Schwangerschaft keine Reduktion von Medikamenten wie z.B. Chloramphenicol durch die menschliche Plazenta erfolgt.

Als Komponenten des oxydativen Plazentarstoffwechsels in bezug auf Medikamente und Steroide sind die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, die NADPH-Diaphorase und die NADPH-Cytochrom-c-Reduktase vorhanden.

Die Fähigkeit, Konjugationsreaktionen mit körperfremden Substanzen zu katalysieren, scheint mangelhaft ausgebildet zu sein.

Die Acetylierung von p-Amino-Benzoesäure wurde nachgewiesen. Diese Fähigkeit ist jedoch genetisch festgelegt, so daß sie bei manchen Individuen vorhanden sein, bei anderen wiederum fehlen kann.

Hydrolysereaktionen scheinen eine Rolle im Steroidaustausch zwischen Fetus und Mutter zu spielen. Nach MIKHAIL et al. (1963), BOLTÉ et al. (1964), KLEVIT (1966) und SIITERI u. McDONALD (1966) hydrolisiert und aromatisiert die Plazenta vom Fetus gebildete Östrogensulfate. Es ist nach JUCHAU et al. (1968) denkbar, daß auch während der Plazentarpassage von medikamentösen Substraten eine Hydrolyse stattfindet.

Auf den Glucosestoffwechsel der reifen Plazenta haben Phlorizin, Monojodessigsäure, Östradiol und Dinitrophenol einen stimulierenden Effekt. Hemmend dagegen wirkt Alloxan. UHER und seine Mitarbeiter (1966) berichten über eine hemmende Wirkung der Stoffe Ketophenylbutazon und Sulfametoxypyrimidin auf den Glucosestoffwechsel einer Choriongewebekultur. Unklar

ist, ob dies die Folge einer allgemein toxischen Wirkung der Substanzen ist, oder ob es sich um einen spezifischen Mechanismus handelt. Beim Fruktosestoffwechsel sind Alloxan, Dinitrophenol und Phlorizin inhibitorisch wirkende Substanzen, Östradiol und Monojodessigsäure lassen die Produktion ansteigen (YAMADA, 1967).
Der Eigenstoffwechsel des Plazentargewebes kann bei einigen Substanzen den Ablauf der Passage beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist die Sperrung der Übertragung von Katecholaminen durch Aminoxydasen. Andererseits rufen nach FRIEDMANN et al. (1962) an die Mutter verabreichte flüssige und gasförmige Anaesthetika in der Plazenta Stoffwechselsteigerungen hervor. Dies könnte nach CRAWFORD (1965 d) zu einer Behinderung des aktiven Transportes von Stoffen zum Fetus führen und die Diffusionsgeschwindigkeit über die Plazentarmembran ungünstig beeinflussen.

ff) Die Enzymaktivität der Plazenta. Die Zahl der biokatalytischen Systeme in der Plazenta ist vielfältig. Bisher konnten 64 verschiedene Enzyme nachgewiesen werden. Mit dem folgenden Enzym-Muster nach KÖNIG (1967) soll ein kurzer Einblick über die Enzymaktivität der Plazenta gegeben werden.

A Oxyreduktasen
1. Cytochromoxydase
2. Succinodehydrogenase
3. NAD- und NADP-Diaphorasen (Oxxdation von reduzierten Pyridinnukleotiden)
4. Coenzym-gebundene Dehydrogenasen
   a) Malatdehydrogenase
   b) Isozitratdehydrogenase
   c) Butyratdehydrogenase
   d) Glucose-6-phosphatdehydrogenase
   e) 6-Phospho-Gluconatdehydrogenase
   f) Laktatdehydrogenase
   g) Hydroxybutyratdehydrogenase
   h) Glutamatdehydrogenase

5. Monoamin-Oxydase (Wirkung auf aromatische und aliphatische Monoamine; Entgiftung der Amine; Abbau des 5-Hydroxytryptamins)

B Hydrolasen

1. Alkalische Phosphatasen (Besonders starke Reaktion in der Zellperipherie, möglicherweise Beteiligung am interzellulären Stofftransport. Beteiligung an den Transphosphorylierungen, am Glucosetransport und an der Spaltung fibrillärer Eiweiße. Hohe Aktivität entsprechend Leber, Dünndarm, Niere, deutet auf Absorption von Nährstoffen und Elimination von Abbauprodukten im Stoffwechsel zwischen Mutter und Fetus hin. Anstieg um 200 - 300 % während der Schwangerschaft. Die periodische Bestimmung im Serum ermöglicht während der Schwangerschaft eine Beurteilung über den Zustand der Plazenta (FISHMAN, 1967).
2. Saure Phosphatase
3. ATP-ase
4. Unspezifische Karbonsäureesterasen (Aktivitätshöhe vergleichbar mit der Leber oder der Niere)
5. Sulfatasen (Beteiligung an der Steroidsynthese)
6. ß-Glukuronidasen (Spaltung von konjugierten Glukuronsäuren)
7. ß-Galaktosidasen
8. Leuzin-Aminopeptidasen

C Steroid - Dehydrogenasen

1. 3ß-01-Steroid-Dehydrogenase
2. 17ß-Östradiol-Dehydrogenase

Die folgende Tabelle X gibt einen Vergleich über die Größe der Aktivität einiger Gewebsenzyme in plazentaren und fetalen Membranen (LAPAN u. FRIEDMAN, 1965)

Tabelle X

Enzym	Plazenta	Fetale Membranen
Glutaminsäure-Oxalacetat-Transaminase (G O T)	17,0 E	6,5 E
Isozitratdehydrogenase (I C D H)	16,3 E	6,1 E
Fumarase	38,9 E	8,0 E
Malatdehydrogenase	235,0 E	129,0 E
Laktatdehydrogenase	165,0 E	262,0 E

"C'est une véritable organe hépatique", schrieb Claude Bernard vor 100 Jahren. Bezüglich der vielfältigen Funktionen besteht dieser Vergleich zu Recht. Ein grundlegender Unterschied besteht nach GINSBURG u. JEACOCK (1968) aber darin, daß es Aspekte des plazentaren Kohlenhydratstoffwechsels gibt, die mehr denen in der Skelettmuskulatur ähnlich sind. Unter dem Einfluß von Adrenalin gibt die Plazenta nämlich Laktat und nicht Glukose an den Kreislauf ab. Dabei ist die Laktatmenge proportional der Adrenalindosis. GINSBURG u. JEACOCK (1968) ziehen daraus den Schluß, daß die Plazenta nicht das biochemische Äquivalent der Leber ist.

gg) Struktur und Stereospezifität der Plazenta. Die Transfer-Raten verschiedener Stoffe scheinen von einem stereospezifischen Mechanismus kontrolliert zu werden. Von den Pentosen tritt die D-Xylose etwa 2 - 3 Mal schneller ins fetale Blut über als die L-Xylose (DANCIS, 1964; FOLKART et al. 1960).

Die D-Glukose tritt wesentlich rascher über als die in der Natur nicht vorkommende stereoisomere Form der L-Glukose

(FOLKART et al. 1960). Ebenso übertrifft die D-Glukose die D-Fruktose an Geschwindigkeit. PAGE und Mitarbeiter (1957) zeigten mit der Injektion von Histidin, daß das unnatürliche D-Histidin 3 - 4 Stunden, das natürliche L-Histidin nur Minuten braucht, bis es zu einem Gleichgewicht im mütterlichen und fetalen Blut kommt.
Diese kinetischen Phänomene haben zur Hypothese von der Anwesenheit beweglicher Trägermoleküle in der Plazentarmembran geführt.

hh) Um- und Abbauvorgänge innerhalb der Plazentarmembran.
UHER et al. (1966) haben nachgewiesen, daß ein Arzneimittel, das an die Mutter verabreicht wird, oder ein im Organismus der Mutter entstandener Metabolit während des Transportes durch die Plazentarmembran metabolisch umgewandelt werden kann. Es entsteht also ein ganz neuer Metabolit, mit anderer chemischer Struktur, der eventuell Schädigungen des Fetus hervorrufen kann. Untersucht wurden die entzündungshemmenden Stoffe Ketophenylbutazon und Benzopyrazon. Es handelt sich hierbei um Derivate von Phenylbutazon und Pyrazon aus dem tschechoslowakischen Wissenschaftsbereich. Bei der Chromatographie des Mutterserums fanden sich Ketophenylbutazon, zwei weniger polare Metaboliten C und D und ein stärker polarer Metabolit B. Es zeigte sich, daß Phenylbutazon und der Metabolit D die Plazentarschranke nicht zu überschreiten vermochten, daß aber die Substanzen B und C auf die Frucht übergingen. Hieraus folgt, daß die Plazenta auch eine Selektion unter den Metaboliten aus dem mütterlichen Kreislauf trifft.
Beim zweiten Präparat, Benzopyrazon, konnten dieses und seine Metaboliten ebenfalls im mütterlichen Serum nachgewiesen werden. Auf den Fetus trat jedoch keiner der Stoffe über. Dafür fand sich ein bisher nicht aufgefundener Metabolit des Benzopyrazon im fetalen Kreislauf. Hieraus schließen die Autoren, daß die Plazentarmembran das Pharmakon in einen ganz neuen Metaboliten umgewandelt hat, der sie passieren konnte.
WELCH et al.(1968) haben nachgewiesen,daß der im Zigarettenrauch

vorhandene Stoff 3,4 - Benzpyren in der Plazenta eine Hydroxylase stimuliert, die die karzinogene Substanz Benzpyren metabolisiert und damit entgiftet. Der Grad der Induktion des Enzyms variiert bei den verschiedenen Versuchspersonen. Die Autoren halten genetische Unterschiede in der Induzierbarkeit von Enzymen, die polyzyklische Kohlenwasserstoffe entgiften, für möglich.
Es besteht also erstens die Möglichkeit, daß ein Medikament, das in der ursprünglichen Form die Plazenta nicht zu überschreiten vermag, durch den Umbau bzw. die Metabolisierung in der Membran erst passagefähig gemacht wird. Umgekehrt könnte ein Pharmakon durch die neue Struktur vielleicht seine ursprüngliche Passagefähigkeit verlieren. Zweitens ist es möglich, daß durch die Induktion von Enzymen ein karzinogener Stoff in der Plazenta entgiftet wird und der Fetus vor seiner schädlichen Einwirkung bewahrt bleibt.

ii) Die Speicherfähigkeit der Plazenta. Wie groß die Speicherfähigkeit der Plazenta z.B. in bezug auf ein Pharmakon ist, ist bisher nicht bekannt. Es besteht jedenfalls die Möglichkeit, daß nicht die ganze Menge des Mittels von der mütterlichen in die fetale Blutphase übertritt, sondern vom Gewebe der Plazenta abgehalten wird.

b) Mütterliche und fetale Kriterien

aa) Höhe des mütterlichen und fetalen Gesamtblutvolumens. Das Gesamtblutvolumen beträgt bei der Mutter 73 - 83 ml/kg (HALLMANN, 1966), beim Fetus am Termin etwa 78 ml/kg (USHER, 1963). Es müssen befriedigende mütterliche und fetale Kreislaufverhältnisse vorhanden sein, um den Konzentrationsgradienten zu erhalten, der für die Übertragungsgeschwindigkeit verantwortlich ist.

bb) Höhe des mütterlichen und fetalen Plazentaminutenvolumens. Genügend große Druckdifferenzen diesseits und jenseits der Plazentarmembran werden durch adäquate mütterliche und fetale Plazentaminutenvolumina gewährleistet. Die quantitativen Angaben hierzu wurden auf Seite 6 und Seite 8 zusammengestellt.

cc) Geburtshilfliche pathologische Zustände der Mutter.
Bei essentieller Hypertonie, Glomerulonephritis, Diabetes, Spätgestose und Rhesusinkompatibilität kann die Passage über die Plazenta beeinträchtigt oder gestört sein.

c) Die Substanzen betreffende Kriterien

aa) Die Lipoidlöslichkeit der Substanz. Die Lipoidlöslichkeit ist entscheidend bei der Passage von Arzneimitteln. Pharmaka mit schlechter Fettlöslichkeit treten erschwert über.
Als Beispiel sollen die Pharmaka Thiopental (Trapanal) und Hexobarbital (Evipan) dienen. Beim Thiopental ist die Eigenschaft der Lipoidaffinität von allen Barbituraten am ausgeprägtesten vorhanden. Die Anflutungsphase nach i.v. Verabreichung dauert nur wenige Sekunden und geht mit einer hohen Serumkonzentration einher. In der darauffolgenden Verteilungsphase nimmt das mütterliche Lipoidgewebe den größten Teil des Thiopentals auf. Das fetale Gehirn, welches einen geringen Lipoidgehalt besitzt, wird nur von einer geringen Konzentration erreicht. Die Lipoidlöslichkeit des Hexobarbitals ist schwächer. Die Anflutungsphase ist länger, die Verteilungsphase tritt also langsamer ein und die mütterlichen und fetalen Serumspiegel liegen über einen längeren Zeitraum höher (UTER u. LUTZMANN, 1961; UTER, 1962)
Das folgende Diagramm zeigt entsprechend der stärkeren mütterlichen Lipoidaffinität eine anfänglich höhere Serumkonzentration beim Kind. Sie fällt nach der Geburt ab, was durch die zu diesem Zeitpunkt bestehende Azidose des kindlichen Blutes verursacht wird. Die Erklärung geht dahin, daß besonders die Thiobarbiturate durch geringe pH-Veränderungen des Lösungsmediums zur sauren Seite hin in ihrer Lipoidaffinität zunehmen (UTER u. LUTZMANN, 1960).

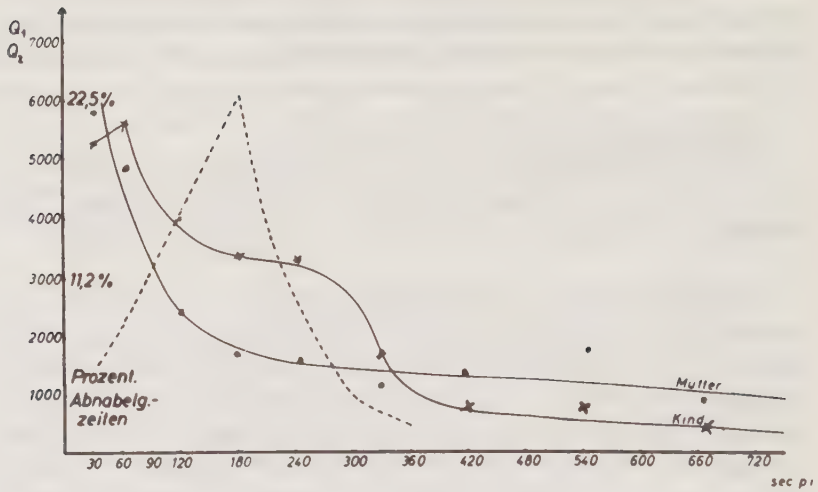


Abb. 1 Diagramm der gleitenden Mittelwerte der Thiopentalkonzentrationen im Serum bei Mutter und Kind in Beziehung zum jeweiligen Gewicht und den prozentualen Abnabelungszeiten (nach UTER u. LUTZMANN, 1960)

Q_1 = Mittelwerte aus $\frac{\text{Serumkonzentration } (\mu g)}{\text{Gewicht der Mutter } (g)}$

Q_2 = Mittelwerte aus $\frac{\text{Serumkonzentration } (\mu g)}{\text{Gewicht des Kindes } (g)}$

Bei den Barbituraten stellt sich also infolge der hohen Lipoidlöslichkeit in kürzester Zeit ein Gleichgewicht zwischen der Konzentration in der mütterlichen und kindlichen Blutphase ein, sodaß nach UTER (1962) die Zeitspanne vom Narkosebeginn bis zur Geburt des Kindes unwichtig wird.
Eine niedrige Lipoidlöslichkeit weisen z.B. Succinylcholin und d-Tubocurarin auf.

bb) Der Ionisationsgrad der Substanz. Der Ionisationsgrad stellt neben der Lipoidlöslichkeit eine wichtige Komponente dar. Nach MOYA u. THORNDIKE (1962) kann in bezug auf ihn für die Passage von Arzneimitteln folgende allgemeine Regel geltend gemacht werden:

A) Schwache Säuren mit einem pK über 4,3 und schwache Basen mit einem pK unter 8,5 treten rasch über, während hochionisierte starke Säuren und Basen langsam transferiert werden.

B) Änderungen im pH in der Richtung, daß die Konzentration der undissoziierten Form ansteigt, begünstigen den Arzneimittel-Transfer.

Ein Beispiel geben die autoradiographischen Untersuchungen von HANSSON u. SCHMITTERLOW (1961) mit Phenothiazinen bei Mäusen. Die tertiäre Verbindung Promethazin (Atosil, Phenergan), die lipoidlöslich ist, tritt leicht ins fetale Blut über. Die quarternäre Verbindung Aprobit, die nicht in Lipoiden löslich ist, kann die Plazentarschranke nicht überschreiten.

Ein weiteres Beispiel geben die Versuche von LEVINE u. CLARK (1955). Die quarternäre anticholinergische Ammoniumverbindung Benzomethamin zeigt keine Wirkung auf das fetale ZNS. Die tertiäre Verbindung, die lipoidlöslich ist, ruft dagegen ZNS-Störungen hervor.

cc) Das Molekulargewicht der Substanz. Mit steigendem Molekulargewicht gewinnt der Faktor der Lipoidlöslichkeit immer mehr an Bedeutung. Stoffe mit einem Molekulargewicht unter 600 überschreiten die Plazentarschranke ohne Schwierigkeit, bei einem Molekulargewicht über 1000 mit niedriger Lipoidlöslichkeit der Substanz ist der Übertritt praktisch unmöglich (MOYA u. THORNDIKE, 1962)

dd) Die Proteinbindung der Substanz. Eine Proteinbindung von Stoffen zum Transport im Blut kann aufgrund der großen Proteinmoleküle die Diffusion des Stoffes verhindern. In diesem Falle käme nur der freie Teil der Moleküle (und das ist bei Medikamenten häufiger der kleinere Teil) für die Konstituierung des Konzentrationsgradienten in Frage (vgl. MOYA u. THORNDIKE, 1962).

3. Die fundamentalen Mechanismen der Plazentarpassage

Es gilt heute als sicher, daß jede im mütterlichen oder fetalen Blut vorkommende Substanz die Plazentarschranke bis zu einem gewissen Grad zu passieren vermag, sofern sie dabei nicht zerstört oder chemisch verändert wird. Die Transfer-Rate ist jedoch für manche Stoffe so gering, daß diese nicht in physiologisch wirksamen Konzentrationen im fetalen Blut erscheinen. Man unterscheidet fünf verschiedene Mechanismen (PAGE, 1957; SNOECK, 1958; WIDDAS, 1961; MOYA u. THORNDIKE, 1962; STERNBERG, 1962):

a) Die einfache Diffusion, die nach physiko-chemischen Prozessen entsprechend einem Konzentrationsgefälle erfolgt. Der Durchtritt körperfremder Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von 600 geschieht nach diesem Mechanismus.

b) Die erleichterte Diffusion erfolgt mittels Trägersystemen ebenfalls entsprechend einem Konzentrationsgefälle. Es braucht keine lineare Relation zwischen der Transfer-Rate und der Konzentrationsdifferenz der Substanz über die Plazentarmembran zu bestehen.

c) Den aktiven Transport mittels Trägermolekülen, der gegen ein Konzentrationsgefälle, verbunden mit aktiver Stoffwechselleistung und Energieverlust, erfolgt.

d) Die Pinozytose, die dem Transport von Makromolekülen (z.B. Plasmatröpfchen) dient.

e) Die Passage durch Mikroporen in der Plazentarmembran für korpuskuläre Elemente.

IV AUSTAUSCH KÖRPEREIGENER STOFFE

Den folgenden Ausführungen über den qualitativen und quantitativen Austausch der physiologischen Stoffe von der Mutter zum Fetus wird zur Orientierung eine tabellarische Zusammenstellung über die Komposition des mütterlichen und fetalen Blutes vorangestellt (vgl. auch die Daten in Kap. II, 5 und 8). Die teilweise voneinander abweichenden Daten verschiedener Autoren sollen einen Vergleich ermöglichen.
Nach FLEXNER u. GELLHORN (1942) lautet das Prinzip der Plazentarfunktion für physiologische Stoffe:
"Eine physiologische Substanz wird in einer dem Wachstum des Fetus parallelen Menge durch die Plazenta transferiert."

1. Gasaustausch

Der Austausch der Atemgase in der Plazenta erfolgt durch einfache Diffusion. Die Diffusionskapazität für O_2 beträgt etwa 1,4 ml/min Torr (WULF, 1965). Im Vergleich dazu wird das Diffusionsvermögen in der Lunge des Erwachsenen mit 24,0 ml/min Torr angegeben (FORSTER et al. 1955, zit. nach WULF, 1965). Der Diffusionsweg ist relativ groß und beträgt vom mütterlichen zum fetalen Hb-Molekül etwa 10 µ (WULF, 1962). Im Vergleich dazu beträgt der Diffusionsweg bei der Lunge 3-4 µ. Die Diffusionsfläche pro transportiertem ml O_2 beträgt 0,45 m^2 (Lunge: 0,30 m^2 in Ruhe, 0,06 m^2 bei Belastung) (ADAMSONS, 1965).

a) Der O_2-Transport

Beim Passieren der Plazenta gibt das Blut der Mutter pro 100 ml 6,35 ml O_2 ab. Der Fetus nimmt in der gleichen Blutmenge 9,76 ml O_2 auf (WULF, 1962). Dies wird erklärt durch die erhöhte Affinität des fetalen Blutes gegenüber O_2 und die Tatsache, daß das fetale Blut einen größeren Bohr-Effekt aufweist, der eine erleichterte O_2-Aufnahme aus dem intervillösen Raum erlaubt. Zur Zeit der Geburt hat das fetale Blut einen höheren Hb-Gehalt als das Mutterblut und daher eine größere Kapazität für den O_2-Transport.
Der O_2-Verbrauch des Feten beträgt nach BARTELS (1962) 5,0 ml/kg min.
Der Spannungsgradient zwischen dem in die Plazenta einströmenden arteriellen Blut der Mutter und den die Plazenta verlassenden oxygenisierten Blut des Feten beträgt im Mittel etwa 60 mm Hg, zwischen mütterlichem und fetalem venösem Blut (A. umbilicalis) etwa 20 mm Hg.
Im intervillösen Raum ist die O_2-Spannung sehr niedrig und beträgt etwa 40 mm Hg (BARTELS, 1962).

b) Die CO_2-Abgabe

Die CO_2-Abgabe des Feten an die Mutter erfolgt etwa 20 mal schneller als die O_2-Aufnahme. CO_2 wird vorwiegend als che-

Tabelle XI SYNOPSIS DES BLUTES: Blutgasanalytische Daten

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Art. umbilic.	Vena umbilic.	Autor
O_2-Kapazität (Vol. %)	18,9	EASTMAN (1930)	15,4	EASTMAN (1930)	20,8		EASTMAN (1930)
	20	BARTELS (1967)	15,0	BARTELS (1962)	20 - 25		BARTELS (1962)
O_2-Sättigung (%)	97	BARTELS (1967)	85,0	MARX (1961)	40		MARX (1961)
					27,4	60,4	THIELSEN et al. (1962)
						60,0	WULF (1962)
			93,0	ADAMSONS (1965)	V. femoralis: 49		ADAMSONS (1965)
			95,7	CRAWFORD (1965 c)	30,5	60,7	CRAWFORD (1965 a)
			96	VOGEL et al. (1965)	11,2	45,8	VOGEL et al. (1965)
			97,2	BLECHNER et al. (1968)	25-30	50	BARTELS (1967)
O_2-Gehalt (Vol. %)	19,8	BARTELS (1967)	14,7	EASTMAN (1930)	10,5		EASTMAN (1930)
					3,5	8,0	ROMNEY (1955)
			15,4	VOGEL et al. (1965)	2,4	9,8	VOGEL et al. (1965)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Blutgasanalytische Daten

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Nabel-arterie	Nabel-vene	Autor
O_2-Partialdruck (mm Hg)	95	BARTELS (1967)			11,8	25,8	RACZKOWSKI (1952)
			100-110	MARX (1961)			
			95	BARTELS (1962)	15	33	BARTELS (1962)
			93,5	BARTELS et al. (1962)			
			90,7	WULF (1962)	10,6	31,9	WULF (1962)
			51 (art)	SPACKMANN et al. (1963)	18	29	SPACKMANN et al. (1963)
			97 (ven)				
			90	VOGEL et al. (1965)	10	22,4	VOGEL et al. (1965)
			96,6	BLECHNER et al. (1968)			
CO_2-Kapazität	47	BARTELS et al. (1962)	42	BARTELS et al. (1962)		35	BARTELS et al. (1962)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Blutgasanalytische Daten

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	A. umbilic.	V. umbilic.	Autor
CC_2-Partialdruck (mm Hg)			36,4	WULF (1962)	60,5	49,5	WULF (1962)
					55	40	BARTELS (1962)
			26	ADAMSONS (1965)	V.femoralis: 41,5		ADAMSONS (1965)
			27 (art) 26 (ven)	SPACKMANN et al. (1963)	41	37	SPACKMANN et al. (1963)
	40	ROOTH (1964)	32	ROOTH (1964)			
			30,2	CRAWFORD (1965a) -vag.Entbindung-		42,1	CRAWFORD(1965a) -vag.Entbindung-
			31,9	CRAWFORD (1965c) -Sectio-		40,4	CRAWFORD(1965c) -Sectio-
Basenüberschuß (mVal/l)			-3 (art) -2 (ven)	SPACKMANN et al. (1963)	-11	-9	SPACKMANN et al. (1963)
			-2,3	ADAMSONS (1965)	V.femoralis: -6,8		ADAMSONS(1965)
			-4,2	CRAWFORD (1965a) -vag.Entbindung-		-5,5	CRAWFORD(1965a) -vag.Entbindung-
			-3,1	CRAWFORD (1965c) -Sectio-	-13,2	-7,81	CRAWFORD(1965c) -Sectio-
Standardbikarbonat (mVal/l)	23-29	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	19,4(art) 19,8(ven)	SPACKMANN et al. (1963)	16,3	18,0	SPACKMANN et al. (1963)
			19,8	CRAWFORD (1965a) -vag.Entbindung-	19,1		CRAWFORD(1965a) -vag.Entbindung-
			20,7	CRAWFORD (1965c) -Sectio-	14,71		CRAWFORD(1965c) -Sectio-

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Blutgasanalytische Daten

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Nabel-arterie	Nabel-vene	Autor
Totalosmotischer Druck ($mOsm/kgH_2O$)			272,6	STENGER et al. (1963)		278,1	STENGER et al. (1963)
pH	7,25-7,4	HALLMANN (1966)	7,435	WULF (1962)	7,335	7,386	WULF (1962)
			7,44(art) 7,48(ven)	SPACKMANN et al. (1963)	7,26	7,31	SPACKMANN et al. (1963)
			7,44	ADAMSONS (1965)	V.femoralis: 7,30		ADAMSONS (1965)
			7,4	CRAWFORD(1965a) -vag.Entbindung		7,32	CRAWFORD (1965a) -vag.Entbindung-
			7,4	CRAWFORD(1965c) -Sectio-	7,175	7,264	CRAWFORD (1965c) -Sectio-
			7,42	BLECHNER et al. (1968)			

+ zit. n. Documenta Geigy (1960)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Plasmaproteine und Elektrolyte

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Nabel-arterie	Nabel-vene	Autor
Totalproteine (g%)	6,87-9,62	MACK (1955)+	6,8-10,26	MACK (1955)+	5,44-8,60		MACK (1955)+
	6-8	HALLMANN (1966)					
	6,5 -7,5	MÜLLER u. SEIFERT (1966)					
Albumin (g%)	3,92-5,31	MACK (1955)+	2,59-4,6	MACK (1955)+	2,95-4,57		MACK (1955)+
	3,99±0,29	HALLMANN (1966)	3,23	GITLIN et al. (1964)	3,45		GITLIN et al. (1964)
Globuline (g%)	2,78-4,61	MACK (1955)+	3,07-5,85	MACK (1955)+	1,82-4,03		MACK (1955)+
Natrium (mVal/l)	130-147	HALLMANN (1966)	134	CRAWFORD (1965 b)	137	135	CRAWFORD (1965 b)
	133-146	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	135	STENGER et al. (1963)		137,6	STENGER et al. (1963)
Kalium (mVal/l)	4,1-5,6	HALLMANN (1966)	3,5	CRAWFORD (1965b)	4,5	4,5	CRAWFORD (1965b)
	3,8-5,4	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	3,8	STENGER et al. (1963)		4,9	STENGER et al. (1963)
Calcium	2,6-3,6	HALLMANN (1966)	4,2-4,8	DIECKMANN (1952)+			
	4,6-5,6	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	4,4	CRAWFORD (1965b)	4,8	4,8	CRAWFORD (1965b)

+ zit. n. Documenta Geigy (1960)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Forts. Elektrolyte; Kohlenhydrate, Fettsäuren

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Nabelarterie	Nabelvene	Autor
Chloride (mVal/l)	103	GAMBLE (1954)+	139,1-172,8	DIECKMANN (1952)			
	99,8-105	HALLMANN (1966)	107	CRAWFORD (1965 b)	108	108	CRAWFORD (1965 b)
	100-107	MÜLLER u. SEIFERT (1966)					
Glucose (mg%)	60-130	HALLMANN (1966)	40-140	CRAWFORD (1965 b)	25-130	35-130	CRAWFORD (1965 b)
	70-120	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	86,7 ± 3,95	WOLF (1960)	67,1±4,15		WOLF (1960)
			93	ZUSPAN et al. (1966)	72		ZUSPAN et al. (1966)
Fructose (mg%)					FETALES BLUT: 5 mg%		HAGERMANN u. VILLEE (1952)
Fettsäuren (mg%)	250-390	HALLMANN (1966)	362	DIECKMANN (1952)+			
			238 (=882mVal/l)	ZUSPAN et al. (1966)	144 (=536 mVal/l)		ZUSPAN et al. (1966)

+ zit. n. Documenta Geigy (1960)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Geformte Zellelemente

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus	
	Wert	Autor	Wert	Autor	Wert	Autor
Erythrocytenzahl (Mill./mm^3)	3,6-6,0	WINTROBE (1952)+	3,45-5,05	DIECKMANN u. WEGNER (1934)+	4,04-5,60	De MARSH et al. (1948)+
Hämatokrit (Vol.%)	40,6	WATSON (1950)+	30,4-46,2	DIECKMANN u. WEGNER (1934)+	56,6	GLASER (1952)+
	35-48	HALLMANN (1966)	. 30	ADAMSONS (1965)	11	ADAMSONS (1965)
	42,0±5,0	MERCK (1966)			48	USHER et al.(1963)
					48,4	CRAWFORD (1965)
Hämoglobingehalt (g%)	10,0-18,0	WINTROBE (1952)+	9,8-16,2	DIECKMANN u. WEGNER (1934)+	9,5-29,5	WINTROBE (1952)+
			12,0	VOGEL et al. (1965)	16,0	VOGEL et al.(1965)
			10,9	BLECHNER et al. (1968)		
Mittleres Erythrocytenvolumen (μm^3)	86	WHITBY u.BRITTON	90,3	DIECKMANN u. WEGNER (1934)	106	GLASER (1952)
Leucocytenzahl (Tausende/mm^3)	5-10	ZARAFONETIS (1952)			15-45	FORKNER (1929)
Thrombocytenzahl	273-545	AGGELER (1946)			227	MERRITT u. DAVIDSON (1933)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Enzyme, Hormone

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Nabel-arterie	Nabel-vene	Autor
Aldolase (ALD) (IUB-Millieinheiten/ml)	2,94	MATHÉOVÁ et al. (1965)	4,5	MATHÉOVÁ et al.(1965)	5,88	5,55	MATHÉOVÁ et al. (1965)
Lactatdehydrogenase (LDH) (IUB-Millieinheiten/ml)	89,27	" " "	124,26	" "	199,44	179,92	" " "
Malatdehydrogenase (MDH) (IUB-Millieinheiten/ml)	84,40	" " "	91,92	" "	149,08	148,02	" " "
Isocitratdehydrogenase (ICDH) (m Mol -Ketoglutarat bei 37° C/min)	6,44	" " "	7,17	" "	15,26	14,56	" " "
Wachstumshormon			1,03 γ %	YEN et al. (1965)	1,92 γ % 0,252iE/ml	1,34 γ % 0,338iE/ml	YEN et al. (1965) BERLE (1968)
Progesteron			16,0 (art) 15,4 (ven)	HARBERT et. al. (1964)	43,6	72,4	HARBERT et al. (1964)
Cortisol					1/3-1/5 des mütterlichen Spiegels		KLEVIT (1966)

Tabelle XI Forts. SYNOPSIS DES BLUTES: Intermediäre Stoffwechselprodukte

	Nichtschwangere		Schwangere		Fetus		
	Wert	Autor	Wert	Autor	Nabel-arterie / Nabel-vene		Autor
Milchsäure (mVal/l)	1,1-1,8	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	2,2 (art)	ADAMSONS (1965)	4,5 (V.femoralis)		ADAMSONS (1965)
Brenztraubensäure (mVal/l)	0,06-0,19	MÜLLER u. SEIFERT (1966)	0,31 (art)	ADAMSONS (1965)	0,36 (V.femoralis)		ADAMSONS (1965)
	0,08-0,14	HALLMANN (1966)					

misch gebundene CO_2 transportiert, d.h. zum größeren Teil als Bikarbonat, zum geringeren Teil als Karbaminhämoglobin. Der Spannungsgradient für pCO_2 beträgt zwischen fetalem und mütterlichem arteriellem Blut etwa 14 mm Hg.

2. Säurebasen-Korrelation im mütterlichen und fetalen Blut

Die Gewebe des Fetus haben im Vergleich zur Mutter bei einem niedrigeren O_2-Druck, einem höheren CO_2-Druck und einem sauren pH zu leben. Die erhöhte CO_2-Spannung im fetalen Blut bedingt einen pH-Gradienten von etwa 0,05 pH-Einheiten. Nach ROOTH (1964) beträgt der pCO_2 bei der Schwangeren 32 mm Hg gegenüber 40 mm Hg bei der Nichtschwangeren. Dies bedeutet einen pH-Anstieg von 0,06 pH-Einheiten, was die Abgabe des O_2-Moleküls im Fetus fördert.
Die fetale Azidose ist metabolischer Natur. Die fetale metabolische Stoffwechsellage steht, wie HICKL (1966) zeigte, in deutlichem Zusammenhang mit der mütterlichen. Die metabolischen Komponenten des Säurebasenhaushaltes, also Standardbikarbonat und Basenüberschuß, zeigen im fetalen und mütterlichen Blut ähnliche Konzentrationen. Weiterhin wird die metabolische Seite durch den Gehalt an Milchsäure und Brenztraubensäure beeinflußt.
Der Transfermechanismus von Laktat und Pyruvat scheint die erleichterte Diffusion zu sein, die sie in beiden Richtungen passieren läßt. Eine aktive Teilnahme der Plazentarmembran am Milchsäurestoffwechsel kann möglich sein. Der Transportmechanismus für Bikarbonationen ist nicht bekannt.

3. Wasser und Elektrolyte

Der diaplazentare Wasser- und Elektrolythaushalt ist von großer Wichtigkeit. Es existiert ein Zyklus, wonach der Nettotransfer von Wasser von der Mutter zum Fetus, vom Fetus ins Fruchtwasser und vom Fruchtwasser zurück zur Mutter gerichtet ist (SCOGGIN et al. 1964). Der Austausch geschieht

rasch durch einfache Diffusion. Es werden 3,5 Liter pro Stunde ausgetauscht. Der Nettotransfer ist jedoch nur ein Bruchteil dieser Menge. In den frühen Stadien der Schwangerschaft erhält der Fet über die Plazenta etwa 150 mal soviel und später etwa 500 mal soviel Wasser wie in die wachsenden Gewebe eingebaut wird (GELLHORN u. FLEXNER, 1942).
Die folgende Tabelle XII nach PLENTL (1959) zeigt die Transfer-Raten für Wasser zwischen Mutter, Fetus und Fruchtwasser zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft.

Tabelle XII

	12 Wo ml/h	15 Wo ml/h	20 Wo ml/h	30 Wo ml/h	40 Wo ml/h
I Mutter - Fetus	100	302	459	1619	3657
Fetus - Mutter	111	259	444	1475	3682
II Mutter - Fruchtwasser	72	79	89	167	265
Fruchtwasser - Mutter	64	107	103	160	247
III Fetus - Fruchtwasser	2,5	70	101	164	149
Fruchtwasser - Fetus	11	37	78	150	165

Die Elektrolyte werden wahrscheinlich mittels Trägermechanismen transportiert. In Richtung von der Mutter zum Fetus besteht jedoch in der Plazentarmembran ein elektrochemisches Potential von etwa 20 mV, das vielleicht allein den Transport von Ca^{++} und Mg^{++} bewirken könnte (STERNBERG, 1962).

In Minuten bis Stunden sind die Elektrolyte des Fruchtwassers umgesetzt ("turn over"). Zwischen der 9. und 34. Graviditätswoche besteht bei der Frucht ein leicht erhöhter totalosmotischer Druck. Intravenös verabreichte hyper- oder hypotonische Lösungen an die Mutter machen sich sofort beim Fetus bemerkbar (HOTTINGER, 1963).
Natrium: die Transfer-Rate steigt mit zunehmender Schwangerschaft:

10 Wochen: 0,76 mg Na / g Plazenta/Stde.(HUNZINGER u. WASER, 1953)
37 Wochen: 4,56 mg Na / g Plazenta/Stde. " "
Am Termin: 2,6 g / Stde. (FLEXNER u. GELLHORN, 1948)
6 - 8 mg Na / g Plazenta/Stde. (REYNOLDS, 1963)
1,2 g / Stde. (COX u. CHALMERS, 1953)

Die Größe des Austausches von Natrium ins Fruchtwasser ist etwa 50 mal geringer als die von Wasser (FLEXNER u. GELLHORN, 1942). JOHNSON u. CLAYTON (1955) berichten von Fällen schwerer Spätgestose, bei denen der normale Gradient für Natrium bis zu 50 % herabgesetzt war.

Kalium: Die Transfer-Rate soll sich ähnlich wie diejenige von Natrium verhalten.

Eisen: Der Übertritt von der Mutter zum Fetus erfolgt aktiv gegen ein Konzentrationsgefälle. Vor dem Transport wird das Eisen von seinem Globulinträger abgespalten. Während des Transports kommt es zu einer Anreicherung des Eisens im Gewebe der Plazenta. Die Konzentration des Gesamteisens in der Plazentazelle liegt nach STARK u. GÖLTNER (1960) zwischen 0,9 - 11,0 γ Fe $\cdot 10^{-7}$. Es geht nur das Serumeisen über, nicht das Hb-Eisen. Der Transfer ist unabhängig von der Eisenkonzentration im mütterlichen Plasma (McLAURIN u. COTTER, 1967). Versuche mit radioaktivem Eisen von COTES et al. (1966) ergeben eine Transfer-Rate von 0,25 - 4,5 % der mütterlichen Dosis.

Phosphate: Die Passage von der Mutter zum Fetus erfolgt rasch und gegen ein Konzentrationsgefälle, wobei Trägermechanismen wahrscheinlich sind (SNOECK, 1958).

4. Einige fetale Ernährungsstoffe

Glukose: Die Passage erfolgt durch erleichterte Diffusion, und Komplexbildung mit beweglichen Trägermolekülen (WIDDAS, 1952). Die Transfer-Rate hängt von der Absättigung der Carriers ab, die wiederum von der Glukosekonzentration im mütter-

lichen Blut abhängt (HOWARD u. KRANTZ, 1967). Nach BARTELMEZ (1956) werden am Termin 20 mg Glukose pro Minute transportiert. Der transplazentare Glukosegradient (TP) errechnet sich nach der Gleichung (BATTAGLIA et al. 1964):

$$TP = 1/2 \ (M_A + M_V) - F_A$$

M_A = A. femoralis der Mutter

M_V = V. uterina der Mutter

F_A = A. umbilicalis

Der Gradient beträgt beim Rhesusaffen am Termin 26,6 $\pm$ 12,8mg%.

Fruktose wird ins fetale Plasma sezerniert, denn die menschliche Plazenta stellt laufend Fruktose aus der von der Mutter stammenden Glukose her. Der Gehalt im fetalen Blut ist höher als im mütterlichen und beträgt etwa 5 mg% (HAGERMANN u. VILLEE, 1952).

Aminosäuren: Der fetale Blutgehalt ist höher und es erfolgt wahrscheinlich ein aktiver Transport von der Mutter zum Fetus. Während der Passage oder im fetalen Gewebe könnte die Möglichkeit einer Strukturänderung der Moleküle bestehen, was zu einer Akkumulation der Aminosäuren auf der fetalen Seite führen könnte (ADAMSONS, 1965). Außerdem besteht eine Stereospezifität: Die L-Isomere treten rascher durch als die D-Isomere (PAGE et al. 1957).

Wasserlösliche Vitamine: Der fetale Vitamin-C-Gehalt ist höher als der mütterliche. Nach HENSLEIGH u. KRANTZ (1966) hängt dieses Phänomen nicht von fetalen Kreislaufkomponenten ab, sondern ist ein Resultat aktiven Transportes über die Plazenta.

Fett: NAKANO (1963) berichtet über die Passage von Fettpartikeln über die Plazentarschranke mittels Pinozytose. Ansonsten stammt das fetale Fett zum großen Teil aus mütterlichem Azetat, das die Plazentarschranke leicht überschreitet.

5. Blutzellenpassage

Die folgende Tabelle XIII nach OEHME (1966) zeigt die maternofetale und fetomaternale Passage von Erythrozyten und Leukozyten und ihre möglichen Folgen für den Fetus.

Tabelle XIII

Passagerichtung	Blutzellen	Folgen für den Fetus
Maternofetal	Erythrozyten	Phthora neonatorum
	Leukozyten	Fremdzellensensibilisierung ("runt disease")
Fetomaternal	Erythrozyten	Blutungs- bzw. hämolytische Anämie
	Leukozyten	Sekundäre Immunleukopenie

In 24 Stunden passieren am Termin 0,03 ml Blut die Plazenta von der Mutter zum Fetus (MENGERT et al. 1955; zit. nach DANCIS, 1959). Ante partum wurden von KEENAN u. PEARSE (1963) bei 7 % der Patientinnen und von BETKE u. NIERHAUS (1968) bei 29 % der Patientinnen fetale Erythrozyten im Blut gefunden. Die Geburt erhöht das Risiko einer Einschwemmung erheblich. KEENAN u. PEARSE (1963) fanden post partum bei 19 %, BETKE u. NIERHAUS (1968) bei 50 % der Frauen fetale Erythrozyten. Nach SCHNEIDER u. PREISLER (1968) bewegen sich die eingeschwemmten Gesamtmengen meist in der Größenordnung zwischen 50 mm^3 und 1 cm^3. Die Versuche von KEENAN u. PEARSE (1963) ergaben ein oder zwei fetale auf 1000 mütterliche Erythrozyten. Diese Zahlen sind besonders im Hinblick auf die Einschwemmung von Blutfaktoren-Antigenen, die auf den Erythrozyten sitzen (also z.B. der Eigenschaft Rh-positiv), wichtig. Ist die Mutter z.B. Rh-negativ, so tritt eine Sensibilisierung ein. Die Mutter bildet dann inkomplette Antikörper, die wieder auf das Kind übergehen und zur Schädigung des Fetus führen.
ZAROU und Mitarbeiter (1964) berichten von einem Übertritt

mütterlicher Erythrozyten zum Feten in 19 % der Fälle. Eine Reaktion des Feten auf den Übertritt von mütterlichen Lymphozyten wurde nie beobachtet. OEHME (1967) schließt daraus, daß die immunologisch-kompetenten Zellen im kindlichen Organismus abgebaut wurden und sich so gar nicht ansiedeln.

6. Passage von Immunglobulinen

Von der Mutter zum Fetus erfolgt die Übertragung einer passiven Immunität. Die fehlende fetale Antikörperbindung ist einmal durch die Unreife des immunologischen Systems und vor allem durch eine fehlende Induktion durch exogene Antigenreize bedingt (WILKEN, 1965). Der Übergang erfolgt zum größten Teil diaplazentar, zum geringen Teil durch Verschlucken von immunglobulinhaltigem Fruchtwasser.
Außer bei der Spätgestose treten im Normalfall nur γ_2-Globuline mittels eines aktiven Transportmechanismus über.

V PASSAGE KÖRPERFREMDER SUBSTANZEN, INSBESONDERE VON MEDIKAMENTEN

Über den Medikamentenverbrauch in der Schwangerschaft konnte man sich erst in den letzten Jahren genauere Vorstellungen machen. Nach Statistiken aus Amerika sollen dort 85 % aller Frauen während der Frühschwangerschaft irgendwelche Arzneimittel eingenommen haben. In Westeuropa stieg der Verbrauch zwischen 1960 und 1966 um das 15-fache. Davon waren drei Viertel der Mittel rezeptpflichtig.
Voraussetzung für jede primäre Arzneimittelwirkung auf die Frucht ist die Fähigkeit des Pharmakons, die Plazentarschranke zu überwinden. Man weiß heute, daß diese Fähigkeit bei fast allen Medikamenten mehr oder weniger vorhanden ist und daß der Fetus dadurch ungünstig beeinflußt oder geschädigt werden kann. Dabei geht es nicht allein um die direkte toxische Wirkung von Medikamenten auf den Fetus, sondern auch darum, daß jeweils die Möglichkeit des Auftretens potentiell fetotoxischer Metaboliten beim Abbau von Medikamenten durch den mütterlichen Organismus besteht.
Die Schädigungen können in vier Gruppen eingeteilt werden:

1. Körperliche Mißbildungen,
2. endokrine Störungen,
3. verschiedene toxische Effekte,
4. Schäden pränataler Ursache, die bei Neugeborenen auftreten.

Dabei müssen drei Zeiträume der Arzneimitteleinwirkung auf die Frucht unterschieden werden:

1. Der Zeitraum der Induktion und Morphogenese, der die ersten 12 Wochen umfaßt.
2. Der Zeitraum der Organreifung, der bis zum Termin andauert.
3. Die Perinatalzeit, worunter nach OSTERTAG u. KRAUS - RUPPERT (1962) präzis nur der Zeitraum

vom Geburtsbeginn bis zur Beendigung des Geburtsvorganges mit Durchtrennung der Nabelschnur verstanden werden soll.

Leider ist die Zahl der quantitativen Angaben über die Kinetik des Durchtrittes von Arzneimitteln durch die Plazenta im Vergleich mit der oben angeführten Mengenbilanz des Verbrauchs in der Schwangerschaft recht spärlich.

Die Erkenntnis, ob und in welchem Maß ein Pharmakon die Plazenta passiert, hängt vor allem von der angewandten Methodik - klinische Beobachtung oder chemischer Nachweis - ab. Beide werden in ihren Ergebnissen häufig eine Diskrepanz aufweisen. Der Fetus kann z.B. gegen Narkotika eine geringere Empfindlichkeit aufweisen als die Mutter. Nach FLOWERS (1959) soll die Ursache im relativen Wasserreichtum und der relativen Lipoidarmut des fetalen Gehirnes, sowie dem pCO_2-Abfall bei der Geburt liegen, der den Abstrom saurer Arzneimittel wie Barbitursäurederivate aus der Zelle in den Extrazellulärraum bewirken soll.

Zeigt es sich, daß ein Kind bei der Geburt sowohl klinisch als auch chemisch nachweisbare Schädigungen trägt, so kann nach CRAWFORD (1965 d), falls der Zustand der Wirkung eines Arzneimittels zugeschrieben wird, daraus geschlossen werden, daß das Mittel das Leben des Fetus in utero aktiv beeinträchtigt hat. Dabei wird angenommen, daß der Hauptangriffspunkt das kindliche Kreislaufsystem darstellt, was sich in einer Herabsetzung der feto-plazentaren Blutversorgung äußern und zu fetaler Hypoxie und Asphyxie führen kann.

Bei der chemischen Untersuchung ist vor allem die Empfindlichkeit der Analysenmethode von entscheidender Bedeutung. Viele Untersuchungen weisen eine unzureichende Anzahl von Fällen, Anwendung verschiedener oder vielfacher Dosen und unterschiedliche Art der Applikation auf. Von Seiten des Pharmakons sind Fettlöslichkeit, Dissoziationskonstante, Molekulargewicht, Eiweißbindung, Metabolismus und Elimination wichtige Kriterien für das Ausmaß des Übertrittes und den Wirkungsgrad beim Fetus.

Der Transfer körperfremder Substanzen geschieht bei der Plazentarmembran speziell durch einfache Diffusion. Die Diffusionsrate ist eine Funktion des Konzentrationsgradienten der Substanz zwischen mütterlichem und fetalem Blut, der Austauschfläche und der Dicke der Membran. Die Beziehung kann durch das Fick'sche Gesetz ausgedrückt werden:

$$\text{Diffusionsrate} = K\frac{A\ (C_M - C_F)}{X}$$ (n.MOYA u. THORNDIKE, 1962)

A = Austauschfläche

C_M= Mütterliche Blutkonzentration

C_F= Fetale Blutkonzentration

X = Membrandicke

K = Diffusionskonstante des Medikaments, die von seinem Molekulargewicht, seiner räumlichen Konfiguration, dem Ionisationsgrad und der Lipoidlöslichkeit abhängt.

Diese Gleichung, die nur für die einfache Diffusion gültig ist, trägt allerdings nicht dem mütterlichen und fetalen Durchströmungsvolumen Rechnung.

Eingehendere mathematische Ausführungen über die komplexen Zusammenhänge beim plazentaren Transfer sind in der Arbeit von SHAPIRO et al. (1967) zu finden.

Im folgenden soll zunächst ein Überblick über den heutigen Stand des Wissens von der quantitativen Durchlässigkeit der Plazenta für Arzneimittel und körperfremder Substanzen gegeben werden.

Diskussion der Tabellenangaben

Bei Durchsicht der vorstehend aufgeführten experimentellen Angaben erscheint es sinnvoll, die einzelnen Spalten einer kritischen, gesonderten Betrachtung zu unterziehen, um ihre Bedeutsamkeit in bezug auf das Ergebnis über die Größe der Passage der einzelnen Arzneimittel herauszustellen.

a) Spezies

Schwierige Fragen bezüglich der experimentellen Untersuchungen sind, ob und in wieweit sich die Befunde im Tierexperiment auf den Menschen übertragen lassen, welche Tiergattungen die verläßlichsten Resultate liefern, wie die Dosisabhängigkeit tierexperimenteller Wirkungen einzuschätzen ist und welche Bedeutung einer tierexperimentellen Wirkung bei nur einem Inzuchtstamm einer Gattung zuzumessen ist.
Schon die Art der Plazentation ist völlig verschieden. Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten haben eine hämoendotheliale Plazenta. Der Übertritt von Pharmaka erfolgt nach ARESIN (1966) wahrscheinlich leichter als bei der hämochorialen Plazenta des Menschen. Die weiteste Verbreitung haben Tierexperimente zur Klärung der Mißbildungsentstehung gefunden. ACTH und Cortison haben im Tierversuch meist Mißbildungen zur Folge, nur bei Affen und bei Menschen nicht. Hieraus wird ersichtlich, daß die Übertragung von Ergebnissen, die bei pharmakophysiologischen Tierexperimenten gewonnen wurden, auf den Menschen zumindest schwierig, wenn nicht sogar von sehr zweifelhaftem Wert ist.
Die unterschiedlichen Ergebnisse bei den verschiedenen Spezies mögen hauptsächlich durch folgende Kriterien bedingt sein:

1. Durch die Größe des mütterlichen Blutstromes zur Plazenta hin.
2. Durch die Transfer-Rate über die Plazenta.
3. Durch die prozentuale Verteilung über die verschiedenen Gewebe und Organe im Fetus.
4. Durch den Lipoidgehalt der fetalen Organe.

Tabelle XIV Plazentarpassage von Arzneimitteln und Fremdsubstanzen

Substanz	Spezies	Gravi-ditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Er-reichen des Quot.	Quotient	Gleich-gewicht	Methode	Halb-wertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Albucid	Mensch	X				0,54			12,8 h DOST (1968)	35	KAYSER (1941)
Alkohol	Meer-schw.		10% Alko-hol 0,5-5ml abs.Alk. pro kg	Magensonde	weniger als 50 min	0,76		KIMMIG (1938)	$1^h35'$ DOST (1953)	4	NICLOUX (1899)
	Mensch	X	20g in 100ml H_2O	per os	weniger als 40'	0,7	n.40'	WIDMARK (1922)	"	17	OLOW (1923)
	Mensch	X	20-60g	i.v. 5%ig	Minuten	0,8		Colori-metrie	"	20	BELINKOFF u. HALL (1950)
	Mensch	X	228ml/h	i.v.Infus. i.5% Gluc.		0,66			"	10	CHAPMAN u. WILLIAMS (1951)
	Meer-schw.			i.v. oder s.c.		1			"		SCHWEITZER (1963)
Ampicillin	Mensch	X	250-500g	i.v.				Biotest m. Sarcina lutea	60-120' WALTER u.HEIL-MEYER (1965)		McAULAY et al.(1966)
	Mensch	X	500mg in 200ml5%ig. Dextrose	i.v.	30'-4h	0,99	n. 1^h	Biotest m. B.subtilis Empf.:0,5'		6	BRAY et al. (1966)
	Mensch	X	500mg	p.o.,i.m. i.v.	z.$1\frac{h}{4}^h$20'	1 1		Biotest m. Sarcina lutea ATCC 9341 Empf.: 0,02 ml		3	WEINGÄRT-NER et al. (1968)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Amytal	Mensch	IV-VII	250 mg	i.m.	30'	1	30'	UV-Spektrophotometr.n. GOLDBAUM (1952)		20	PLOMAN u. PERSSON (1957)
	Mensch	IV-VI	2mal 0,25 g	i.m.	16 bzw. 3 Std.vor d.Sectio	0,9		Chromatographie n. WRIGHT		10	PERSSON (1960)
Antipyrin	Mensch	X	11mg/kg	i.v.	30'	0,99		UV-Spektrophotometr.n. BRODIE et al.(1950)	11,0 h (DOST 1968)		McGAUGHEY et al. (1958)
Arsen	Mensch	VIII		per os (Selbstmord)		0,5				1	ZIEMKE (1929)
Äther	Meerschw.			Inhalation		0,83				3	NICLOUX (1908)
	Mensch	X		Inhalation	8'	0,96 Nabelv. 0,5 Nab.art.		Schwefelsre-Dichromat-Meth.v. SHAFFER u. RONZONI (1923)		68	SMITH u. BARKER (1942)
	Mensch	X		Inhalation		im Mittel >1,stark wechselnd				33	DOTZAUER (1950)
	Ratten, Mäuse, Meerschw.			Inhalation	20'	deutlich unter 1					DYBING u. STORMORKEN (1952)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Barbital	Kaninch.	26.Tag	225mg/kg	i.v.	1 h	0,75		Colorimetr. n.KOPPANYI et al.(1933)	4,8 h DOST (1968)	1	DILLE (1934)
	Kaninch.	25.Tag	300mg/kg	i.v.	12 h	0,71		"		1	DILLE (1934)
	Kaninch.	26.Tag	250mg/kg	i.v.	15' - 4 h	0,77		"		1	DILLE (1934)
	Mensch	X	5mg/kg	i.v.		um 1 schwankend	nach 3-4'	UV-Spektrophotometrie n. BUTLER (1953)		23	FLOWERS (1957)
	Mensch	X	5mg/kg	i.v.	2'	0,9 schwankend	nach 3'	UV-Spektrophotometrie n. BRODIE (1953)		10	FLOWERS (1959)
	Mensch	IV-VI	2 mal 0,5 g	per os	16 bzw.3 h vor der Sectio	0,8		Chromatographie n. WRIGHT		1	PERSSON (1960)
Bishydroxy-coumarin	Mensch	X	75mg tgl. 12 Wo lg.			0,8		n. AXELROD et al.(1949)	51 h	1	SAIDI et al. (1965)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Butazolidin	Mensch	X	0,6 g	i.m.		0,4		Spektralphotometrie n. BURNS (1955)	45 h DOST (1968)	50	STROBEL u. LEUXNER (1957)
Butazolidin aus Irgapyrin	Mensch	X	5 ml Irgapyrin	i.m.	12'	0,3		Spektralphotometrie n. BURNS (1955)		20	LEUXNER u. PULVER (1956)
Buthalital-Natrium	Mensch	X	6,05-9,82 mg/kg	i.v.	5'	um 0,7 schwankend		n.CRAWFORD u. KANE (1956)		34	KANE u. STEPHENS (1959)
Chinin	Mensch	X	1 g	per os	weniger als 2^{h}	0,61		Komb.papierchrom-spektrometr.Meth. n.Gg.SCHMIDT (1964)	M:11^{h} K:10^{h}	36	v.KOBYLETZKI u. Gg.SCHMIDT (1963)
Chloralhydrat				rectal	15'	1					BERNSTINE et al. (1954)
Chloramphenicol	Mensch	X	2 g	per os	71-135'	0,9				10	SCOTT u. WARNER (1950)
	Mensch	X	500mg		71'	0,6		Colorimetrie n.GLAZKO,WOLF u. DILL	10^{h}	10	CHARLES (1954)
Chloroform	Meerschw.			Inhalation	34-55'	0,72				4	NICLOUX (1906)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Coffein	Hund					1					FABRE u. REGNIER (1934)
Cortisol	Mensch	X	50-100mg	i.v.		0,5-0,2			1,68^{h} DOST (1968)	5	MIGEON et al.(1957)
Cyclopropan	Mensch	X		Inhalation	5-15'	0,75-0,8				19	SMITH (1939)
	Mensch	X		Inhalation		0,6				20	APGAR et al. (1957)
Demethylchlortetracyclin	Mensch	X	300-2700mg	per os		kleiner als 1		Biolog.Test n.FLEMING u. SMITH (1947) Empf.:0,064 mcg/ml			v.KOBYLETZKI u. STRAUCH (1962)
	Mensch	X	300mg	per os	2-12^{h}	0,3	nicht innerhalb weniger Stunden	"		16	"
	Mensch	X	600mg	per os	1^{h}-9^{h}20'	0,3	"	"		10	"
	Mensch	X	900mg	per os	2^{h}20'-5^{h} 50'	0,34	"	"		2	"
	Mensch	X	1200mg	per os	1^{h}10'-11^{h}	0,38	"	"		6	"
	Mensch	X	3000mg	per os	1^{h}55'	0,82	"	"		1	"

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditätsmonat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Diazepam	Mensch	X	10mg	i.m./i.v.	30'-2^{h}45'	1		Gaschromatographie n. de SILVA et al. (1964)		8	CAVANACH u. CONDO (1964)
	Mensch	X	20mg	per os	10^{h}	0,48	nach 4^{h}	n.KOECHLIN u.d'ARCONTE		10	POLLAK u. CLOTTEN (1964)
	Mensch	X	20mg	i.v.	4'-15'	0,98	nach 5'	Gaschromatographie n. de SILVA et al. (1964)		6	de SILVA et al. (1964)
Erythromycin	Mensch	X	600-1000mg	per os		0,12		Modifiz.Meth. n.RAMMELKAMP (1942):Biol. Test mit hämolysierenden Streptokokken Empf.: 0,04mcg/ml	1,6^{h} DOST (1968)	12	KIEFER et al.(1955)
Erythromycin-Estolat (PELS)	Mensch	X	250mg	per os	2,7-5,8^{h}	0,11	nicht innerhalb weniger Stunden	"		7	v.KOBYLETZKI u. STRAUCH (1964)
	Mensch	X	500mg	per os	6,4-11^{h}	0,03	"	"		6	"
	Mensch	X	750mg	per os	12,8-17,6^{h}	0,06	"	"		5	"
	Mensch	X	1000-2250mg	per os	23,2-53,3^{h}	0,09	"	"		6	"

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwerts-zeit	Zahl der Fälle	Autor
Flaxedil	Mensch		80mg	i.v.	3-19'	etwa 1				13	CRAWFORD u. GARDINER (1956)
Furaltadon (=Furmethonol)	Meerschw.		5-10 mg/kg h	i.v.	45-60'	0,4		Coloriemetrie n.BUZARD et al. (1956)		6	BUZARD u. CONKLIN (1964)
	Kaninchen		5-10 mg/kg h	i.v.	60'	0,3		"		4	"
Gentamycin	Mensch	X	40mg	i.m.	0,25 ^{h} 27,25 ^{h}	0,2		Biolog.Test mit Bac.subtilis.Empf.: 0,05 γ /ml	M:2,4 ^{h}	101	v.KOBYLETZKI (1967a)
Griseofulvin	Mensch	X	500mg	per os	2 1/2 ^{h} - 9 1/4 ^{h}	0,7	n_{2}^{h} etwa	Spektrofluormethode n. BEDFORD,CHILD u.TOMICH	20 ^{h} (DOST, 1968)	12	RUBIN u. DVORNIK (1965)
Halothan	Mensch				mehr als 9'	0-0,78					SHERIDAN u. ROBSON (1959)
Hydroxydion	Mensch	X	1g	i.v.	mehr als 20'	0,02-0,85 einschl. Metaboliten		n.LANGECKER (1958 u.1959)		6	LANGECKER u. RUPPRECHT (1959)
Isoniacid	Mensch	X	100mg	per os	15'-4 ^{h}	0,73		n.KELLY u. POET (1952)		19	BROMBERG et al.(1955)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Lignocain	Mensch	X	5,7mg/kg	i.m.in 2%iger Lösung		0,3				1	BROMAGE u. ROBSON (1961)
			6,6mg/kg	"		0,55				1	
Madribon (=Sulfadimethoxin)	Mensch	X	1g	per os	1 h	freies Madribon 0,58 totales Madribon 0,60	kein Gleichgewicht	Photometr. Bestimmung n.d.BRATTON-MARSHALL-Reaktion	41 h (DOST, 1968)	50	SPITZBART (1962)
Methitural	Mensch	X	200-250 mg	i.v.	40''-2'	0,9	n. 2'	UV-Spektrophotometrie n.BRODIE (1953) u. BUTLER (1953)		3	FLOWERS (1959)
	Schwein		12,5-19 mg/kg	i.v.	6-20'	1,02 - 2,95	nach 3-5'	Photometrie bzw.Papierchromatogr.		20	FREY et al. (1961)
Methohexital	Mensch	X		i.v.		0,35					MOYA u. THORNDIKE (1962)
Methoxyfluran	Mensch	X	0,5-1,5% m.Lachgas u.O_2	Inhalation	10-15'	0,48 - 0,71		Gaschromatographie		43	SIKER et al. (1967)
Nitrofurantoin	Meerschw.	X	5-10 mg/kg h	i.v.	60-75'	0,4		Colorimetrie n.BUZARD et al.(1956)		6	BUZARD u. CONKLIN (1964)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Nitrofurantoin	Mensch	X	90mg	i.m.	0,05-11,8 h	0,56 schwankend		Colorimetrie n.BUZARD u. VRABLIC(1956) modifiziert n.CUNDIFF u. MARCUNAS (1958)	M:1,1 h K:4,5 h	70	v.KOBYLETZKI u.ALTHAMMER (1967b)
Noradrenalin	Mensch	X	'höher als normalerweise extravasc.gegeben wird'	i.v.	2-5'	0-0,02		Modifizierte Meth.n.WEIL-MALHERBE (1961)			SANDLER et al.(1963)
Oxyphenbutazon	Mensch	X	600mg	per os		0,1-0,8		Modifizierte spektralphotometr. Methode n. BURNS et al. (1955)	48-72 h	55	STROBEL u. HERRMANN (1962)
Paraldehyd	Mensch	X	30ml	per os bzw.rectal	Stunden	0,9		n.LEVINE u. BODANSKY (1940)	10 h	13	GARDNER et al.(1940)
p-Aminophenylsulfamid	Mensch	X				0,6				35	DIGONNET (1939)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Penicillin	Mensch	X	25000 E	i.m.	13'-2^{h}55'	0,14		Hämolysemeth. n.RAMMELKAMP (1942) modif. n. BEYER et al. (1944)	30' DOST (1968)	8	WOLTZ et al.(1945)
	Mensch	X	50000 E	i.m.	46'-2^{h}18'	0,33				3	
	Mensch	X	20000 E	i.v.	2^{h}	0,42				3	"
P.-Diäthyl-aminoäthyl-ester	Mensch	X	500000 E	i.m.	2^{h}	0,7		n. POTTER (1948), biolog. Test mit Sarc.lutea		88	BARTHOLO-MEW et al. (1953)
Procain-Penic.	Mensch	X	500000 E	i.m.	3^{h}	0,6		"		98	"
					6-24^{h}	1					
Pentobarbital	Mensch	X	250mg	i.v.	1'	0,47		UV-Spektrophotometrie n.GOLDBAUM (1952)	42 h DOST (1968)	100	FEALY (1958)
	Mensch	X	120-325 mg	i.v.	2'	0,65 schwankend	n.2-3'	UV-Spektrophotometrie n. BRODIE (1953) u. BUTLER(1959)		8	FLOWERS (1959)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Pethidin	Mensch	X	50-300mg	im/i.v.	100-120' in 3 Fällen mit 50mg Dosis	0,77		n. BRODIE, LEVY u. BURNS		9	APGAR et al. (1952)
	Mensch	X	50mg in 5ml H_2O	i.v.	wenige Minuten	0,33		Spektrophotometrie n. BURNS et al. (1955)		19	CRAWFORD u. RUDOWSKY (1965)
Phenobarbital	Mensch	IV-VII	Schlafdosis	i.m.				UV-Spektroph.-metrie nach GOLDBAUM (1952)			PLOMAN u. PERSSON (1957)
Promethazin	Mensch		50mg	i.v.	12' 30'	1 kleiner als 1				39	CRAWFORD (1961)
Quecksilber	Meerschw.		0,2 g	i.m.		wesentlich kleiner als 1					SOLI (1920)
	Mensch			als graue Salbe		kleiner als 1					LOMHOLT (1928)
Salicylate	Kaninchen Ratten		1,5g/kg	s.c.		0,7				5	JACKSON (1948)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Secobarbital	Mensch	X	125mg	i.v.	2'	0,5 schwankend	nach 2-3'	UV-Spektrophotometrie n.BRODIE (1953) u. BUTLER (1953)		4	FLOWERS (1959)
	Mensch	X	200 - 300mg	i.v.	3-5'	0,71	nach 3'	UV-Spektrophotometrie n.GOLDBAUM (1952)modifiz.n.WHITE et al.(1958)		51	ROOT et al. (1961)
Stickoxydul	Mensch	X		Inhalation mit 20% O_2 in 28 Fällen zusätzl. Äther		0,45 Nabelart. 0,6 Nabelvene				49	SMITH (1939)
	Mensch	X		Inhalation		0,58					COHEN et al. (1953)
Streptomycin	Mensch	II - X	1-2g	i.m.		0,1-0,4			130-190 (DOST, 1968)	30	GRASSET et al.(1951)
Succinylcholin	Mensch	X	300-500mg	i.v.	3-5'	etwa 0,6		Biolog.Test n.NORTON u. deBEER (1954) modif.n. KVISSELGAARD u.MOYA		5	MOYA u. KVISSELGAARD (1961)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditätsmonat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Sulfapyridin	Mensch	X				0,79		n.KIMMIG (1938)		35	KAYSER (1941)
Sulfonamide Durchschnitt von zahlreichen Literaturangaben					15'	0,8-0,9					BAKER (1960)
Thallium	Mensch	V		per os Selbstmord		wesentlich kleiner als 1				1	PAULUS (1947)
Thiamylal	Mensch	X	4,85 mg/kg				n.4-5' 1Stde. lang				KAHN et al. (1953)
	Mensch	X	150-400 mg	i.v.	1'	etwa 0,9	n. 2'	UV-Spektrophotometrie n. BRODIE (1953) u. BUTLER (1959)		10	FLOWERS (1959)
Thiopental	Mensch	X				größer als 0,6		UV-Methodè n.BERRYMAN	16 h DOST (1968)		COHEN et al.(1953)
	Mensch	X	350mg in 5%iger Lösung	i.v.	3'	größer als 1	n. 3'	UV-Spektrophotometrie n.BRODIE et al. (1950)		15	McKECHNIE u. CONVERSE (1955)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Thiopental Forts.	Mensch	X	250 mg	i.v.	3-30'	um 1	z.Zt.der Geburt üb.3-30' lang	Kombinierte UV-Spektrophotometrie n.GOLDBAUM (1952) u. GOULD u. HINE (1949)		41	CRAWFORD (1956)
	Mensch	X	100-200 mg	i.v.	1-1,5'	0,8 schwankend	n.2-3'	UV-Spektrophotometrie n. BRODIE (1953) u. BUTLER(1959)		9	FLOWERS (1959)
	Mensch	X	bis 6,3mg/kg	i.v.	30-60'' mehr als 5'	kleiner als 1 größer als 1				50	UTER (1962)
	Meerschw.		10mg/kg	i.v.	1-16'	0,23	n. 12'	UV-Spektrophotometrie n. BRODIE (1950)		5	FLOWERS (1963)
	Kaninch.		10mg 20mg 30mg	i.v. " "	1-5' 1-3' 1-30'	0,13 0,06 0,32	n. 10'	UV-Spektrophotometrie n. BRODIE (1950)		3 2 6	FLOWERS (1963)
	Mensch	X	weniger als 1,5g	i.v.			n. 5'	n.BROUGHTON	16 h DOST (1968)		RIGANO u. SCOLARICI (1964)

Tabelle XIV (Forts.)

Substanz	Spezies	Graviditäts-monat	Dosis	Anwendung	Zeit bis zum Erreichen des Quot.	Quotient	Gleichgewicht	Methode	Halbwertszeit	Zahl der Fälle	Autor
Trichloräthylen	Schaf, Ziege				6'	1	n. 6'			1	HELLIWELL u. HUTTON (1949,1950)
Venobarbital	Mensch	X	13mg/kg	i.v.	6'	0,97	n.6-7'	Spektrophotometrie n. McCALLUM (1954)		1	KISZEL et al. (1965)
Vinbarbital	Mensch	X				0,7		UV-Spektrophotometrie n.GOLDBAUM (1952) modifiz.n.GOULD u. HINE (1949)			NYBERG et al. (1958)
Wismut	Mensch	X		als Bismogenol i.m.		viel kleiner als 1				2	KRAUL u. BODNAR (1926)

b) Graviditätsmonat

Wie schon auf Seite 11 erwähnt wurde, nimmt die Dicke der Plazentarmembran mit der Länge der Schwangerschaft ab und die Schnelligkeit der Austauschvorgänge zu. Beim Vergleich verschiedener Ergebnisse von übergetretenen Mengen eines bestimmten Medikaments ist deshalb auch der Zeitpunkt der Schwangerschaft zu beachten. Darüberhinaus ist nach HOTTINGER (1963) bei der Primipara die Passage leichter als bei der Multipara.

c) Dosis

Die verabreichte Dosis bestimmt die Konzentration des Pharmakons im mütterlichen Blut und seine Verteilung über die mütterlichen Gewebe. Schlechte Lipoidlöslichkeit und hoher Ionisationsgrad können durch die Verabreichung einer hohen Dosis an die Mutter ausgeglichen werden. Ein Beispiel hierfür ist der Übertritt von Succinylcholin (KVISSELGAARD u. MOYA, 1961).

d) Art der Verabreichung

Allein die Applikationsweise an die Mutter kann Unterschiede in der Stärke der Auswirkung des Medikaments auf den Fetus bedingen.

Die intravenöse Injektion: Die Konzentration eines intravenös verabreichten Mittels wird während des Transportes durch den mütterlichen Kreislauf nur wenig vermindert (CRAWFORD, 1965). Über die A. iliaca und A. uterina erreicht dann das Pharmakon noch hochkonzentriert die Plazenta.

Die intramuskuläre Injektion: Hierbei erreicht die Plazenta eine weit geringere Konzentration, da das Arzneimittel sich zwischen Gewebe, Gewebsflüssigkeit und Blut aufteilt. Es gelangt somit nur nach und nach vom mütterlichen Gewebe in den Blutstrom zur Plazenta.

Die orale Verabreichung: Hierbei geht über den Magen-Darm-Kanal ein wahrscheinlich beträchtlicher Teil des Mittels verloren. Der resorbierte Anteil gelangt in die Leber, wo wiederum ein Teil absorbiert wird. Der Rest gelangt dann in den Blutstrom, der zur Plazenta führt.

Es erscheint also wahrscheinlich, daß bei gleicher Dosis bei intravenöser Anwendung eine größere Konzentration des Mittels ins Plazentarblut gelangt als nach intramuskulärer oder oraler Anwendung. Ein Beispiel hierfür kann aus der Arbeit von CAVANAGH u. CONDO (1964) entnommen werden. Bei Gabe von 10 mg Diazepam (Valium) i.v. wurde der sedierende Effekt innerhalb von 3 - 5 min erreicht und hielt 90 min lang an. Bei intramuskulärer Anwendung wurde der Effekt nach 15 - 20 min sichtbar und war bei einer Patientin nach 2 1/2 h noch vorhanden.

Zu beachten ist nach CRAWFORD (1965 d) auch die spezifische Gewebsspeicherung eines Mittels. Ein Beispiel hierfür ist Pethidin (Dolantin), das sich unter anderem im Lungengewebe ansammelt. Die Gewebsspeicherung erfolgt vor allem in den Geweben mit "besonderer Affinität", wie z.B. dem Gehirn. Nach intramuskulärer Injektion soll demnach eine weit geringere spezifische Gewebsaufnahme erfolgen, als nach intravenöser Anwendung, da eine Aufnahme durch die Zellen mit "besonderer Affinität" eher erfolgt, wenn ein Pharmakon in hochkonzentrierter Form vorliegt. Es darf dabei nicht übersehen werden, daß im Gewebe angesammelte Arzneimittelmengen wieder abgegeben und verteilt werden können.

Inhalation: Bei der Anwendung eines Medikamentes über die Inhalation erfolgt eine Ansammlung im Gewebe nur sehr langsam, so daß das ganze Kreislaufsystem der Mutter von ihm eingenommen werden kann (CRAWFORD, 1965 d). Für den Fetus bedeutet dies einen intensiven Übergang des Mittels durch die Plazenta.

Aus dem Vorstehenden kann zusammenfassend abgeleitet werden, daß die intramuskuläre Injektion dann angebracht ist, wenn ein hohes Ausmaß der Plazentarpassage eines Medikaments vermieden werden soll. Andererseits wird der intravenöse Weg von Vorteil sein, wenn ein bestimmter hypnotischer Blutspiegel erreicht werden soll. Dies gilt besonders für die Barbiturate. Es wird intravenös eine beträchtlich geringere Dosis erforderlich sein, um den gleichen Effekt wie bei oraler oder intramuskulärer Applikation hervorzurufen.

e) Methode der Blutentnahme

Nabelschnurblutanalysen geben einen guten Hinweis auf die Situation des Fetus unter der Geburt. Die simultane Entnahme von Mutterblut erlaubt eine Differenzierung der Beurteilung der Passage in fetale, plazentare und mütterliche Komponenten.

Einmal wird die Frage beantwortet, ob eine diaplazentare Passage des Pharmakons überhaupt stattfindet, oder ob die Plazenta ein partielles oder kein Passagehindernis darstellt. Zum andern wird die Zeit geliefert, die nach der Applikation an die Mutter verstreichen muß, bis den Fetus eine wirksame Dosis erreicht oder/und bis der Konzentrationsausgleich in beiden Blutphasen stattfindet. Zum dritten geben die Blutuntersuchungen anhand der möglichen Verzögerung im Konzentrationsabfall des fetalen Blutes Hinweise auf Unterschiede in der Gewebsverteilung oder Abbaugeschwindigkeit des Pharmakons durch den Fetus im Vergleich zur Mutter. Keinen Aufschluß erhält man durch Blutspiegeluntersuchungen über die Verweildauer eines Medikamentes im fetalen Organismus. Ebenso geben die Konzentrationsanalysen nur einen begrenzten Hinweis, welche Menge eines vor der Geburt an die Mutter verabreichten Pharmakons eine Auswirkung auf das Kind haben wird (CRAWFORD, 1965 d).

Betrachtet man die Angaben in der Tabelle, so scheint es, daß die günstigste Zeit für das Studium der Plazentarpassage in der frühen Gleichgewichtsphase liegt, nämlich dann, wenn der Gradient über die Plazentarschranke am höchsten ist. Dieser Zeitpunkt fällt aber selten mit der Geburt des Kindes zusammen, bei welcher erst die Entnahme von Blutproben aus der Nabelschnur und von der Mutter erfolgen kann.

Für unterschiedliche Ergebnisse über die Passage eines Arzneimittels können in bezug auf die Blutentnahme folgende Punkte verantwortlich gemacht werden:

1. Die Unsicherheit über den Grad der Plazentalösung bei der Blutentnahme.

2. Mangelnde Unterscheidung von Nabelschnurarterie und -vene. Aus der Tatsache, daß 7/8 des Blutes der V. umbilicalis durch die fetale Leber und in die V.cava inferior fließen, die restlichen 1/8 des Blutes die Leber umgehen und die V.cava direkt über den Ductus venosus erreichen, läßt sich ableiten, daß die Konzentration eines Medikaments durch Verdünnung mit venösem Blut aus dem Abdomen und den unteren Extremitäten sowie durch Absorption in der Leber abnimmt. Im rechten Vorhof wird die Konzentration außerdem noch durch Blut aus der V.cava superior und im linken Vorhof durch venöses Lungenblut weiter reduziert.
3. Mangelnde Unterscheidung der Blutentnahme aus der mütterlichen Arterie, Vene und evtl. dem intervillösen Raum.
4. Ungenauigkeit in der simultanen Blutentnahme von Mutter- und Nabelschnurblut.

f) Der Verteilungsquotient Q

Allgemein dient der Verteilungsquotient zur Beurteilung des therapeutischen Wertes eines Medikamentes (DOST, 1968). Die Narkotika z.B. bevorzugen bei der Verteilung zwischen den einzelnen Organen die lipoidreichen Teile des ZNS und gut durchblutete Fettlager. Auch bezüglich der diaplazentaren Passage von Medikamenten stellt der Verteilungsquotient für jedes Medikament eine charakteristische, pharmakokinetische Größe dar. Er ist Ausdruck des Konzentrationsgefälles zwischen mütterlichem und kindlichem Blut.
Wie aus Tabelle XIV ersichtlich ist, liegt der Wert des Verteilungsquotienten

$$Q = \frac{\text{Konzentration im Nabelschnurblut}}{\text{Konzentration im mütterlichen Blut}}$$

fast immer unter 1 (zur Bedeutung dessen vgl. Kap. VIII).

g) Analysenmethoden

Viele Methoden wurden angewandt, um die Werte der den Fetus erreichenden Medikamente zu bestimmen:

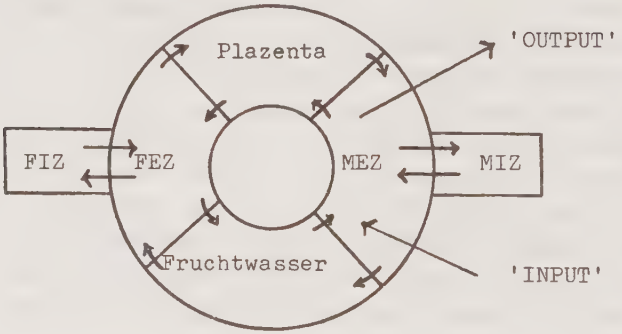
chemische,
biologische,
mikrobiologische und
Gebrauch von radioaktiven Isotopen.

Bei Durchsicht der Tabelle XIV wird ersichtlich, daß die am häufigsten angewandte Methode die UV-Spektrophotometrie ist. Es werden hauptsächlich die Verfahren nach GOULD u. HINE (1949), BRODIE et al. (1950), GOLDBAUM (1952), BUTLER (1953), McCALLUM (1954) und BURNS (1955) angegeben. Die Spezifität ist bei allen spektralphotometrischen Verfahren gering, so daß auf die Verabreichung mehrerer Pharmaka bei den Blutspiegeluntersuchungen verzichtet werden sollte.
Der Anteil der papier- und gaschromatographisch bestimmten Substanzen ist verhältnismäßig gering.
Die Kombination des chromatographischen Trennungsverfahrens mit ultraviolettspektrophotometrischer Messung wurde von SCHMIDT (1964) für Chinin angegeben. Dadurch wird eine quantitative Bestimmung mit Anspruch auf Spezifität möglich. Wird direkt nach Extraktion lediglich eine spektrophotometrische Messung durchgeführt, so wird nur ein Summenergebnis geliefert. Nach SCHMIDT (1964) können die Metaboliten von organischen Arzneimitteln die Charakteristika der Muttersubstanz beibehalten, jedoch eine viel schwächere pharmakologische Wirkung haben. Dieser Unsicherheitsfaktor in der Bewertung UV-spektrophotometrischer Messungen und folglich eine falsche Beurteilung der Arzneimittelwirkung können durch vorherige chromatographische Trennung ausgeschaltet werden.
Für die quantitative Bestimmung der Mutter- und Nabelschnurwerte von Antibiotika wurden biologische Methoden verwendet. Als Teststämme dienten Sarc. lutea (Ampicillin, Penicillin-Diäthylaminoäthylester), B.subtilis (Ampicillin, Gentamycin), B.cereus (Demethylchlortetracyclin), hämolysierende Streptokokken (Erythromycin).

h) Das Gleichgewicht

Wird eine Substanz in ein Flüssigkeits-"Kompartiment" des Körpers eingeführt, so wird ein Netto-Transfer dieser Substanz von einem Kompartiment zum andern so lange bestehen, als ein Konzentrationsgradient zwischen den Kompartimenten besteht. Der Konzentrationsgradient ist eine Funktion der verabreichten Dosis, der Verteilung über den mütterlichen und fetalen Extrazellulärraum, der Proteinbindung, der Ausscheidung des Stoffwechsels von Mutter, Fetus und Plazenta (MOYA u. THORNDIKE, 1962). Der Gradient zwischen den Kompartimenten und zwischen dem mütterlichen und fetalen Kreislauf wird kleiner und kleiner mit der Zeit bis er sich bei Einstellung des Gleichgewichts asymptotisch 0 nähert (McGAUGHEY et al., 1958).

Schema nach PAGE (1957)



MEZ = Mütterlicher Extrazellulärraum
FEZ = Fetaler Extrazellulärraum
MIZ = Mütterlicher Intrazellulärraum
FIZ = Fetaler Intrazellulärraum

Ein gleicher Konzentrationsspiegel im mütterlichen und Nabelschnurblut würde unter Annahme gleicher Verteilung des Pharmakons über die entsprechenden mütterlichen und fetalen Gewebe, bedeuten, daß kein Konzentrationsgefälle mehr besteht. Unterschiedliche Konzentrationen können auftreten, wenn der pH unterschiedlich ist oder wenn das Arzneimittel auf einer Seite stärker physikalisch an Plasma- oder Zelleiweiß gebunden wird.
Zu beachten ist auch, daß bei gleicher Blutkonzentration eines Mittels bei Mutter und Fetus das fetale Gehirn z.B. relativ mehr aufzunehmen vermag als das mütterliche. Dies liegt an der Tatsache, daß die Myelinisierung des fetalen Gehirns sehr unvollkommen ist und zum Eindringen eines Pharmakons eine hohe Lipoidlöslichkeit nicht erforderlich ist (ROTH u. BARLOW, 1961).
Man kann sich nun die Frage stellen, warum z.B. Wasser oder Elektrolyte langsamer zum Ausgleich über die Plazentarschranke kommen als etwa eine körperfremde Substanz wie Thiopental. Das liegt daran, daß bei Wasser und Elektrolyten kein großes Konzentrationsgefälle vorhanden ist, Thiopental dagegen, mit seiner starken Affinität zu Lipoiden, sich sehr schnell in allen Geweben ausbreitet und es daher in wenigen Minuten zum Ausgleich kommt (FLOWERS, 1963).

i) Die Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit gibt für eine bestimmte Spezies an, wieviel Stunden nach einer Anfangsbestimmung des Blutspiegelwertes eines Medikaments der Wert infolge der Elimination auf die Hälfte gesunken ist. Die Halbwertszeit ist unabhängig von der Körpergröße und wird berechnet nach der Formel:

$$\text{Halbwertszeit} = \frac{1}{k_2} \ln 2 \qquad \text{(DOST, 1968)}$$

k_2 = Eliminationskonstante

Erfolgt der Abstrom aus der Blutbahn exponentiell, so ergibt sich bei halblogarithmischer Darstellung über die gesamte Versuchszeit eine Gerade. In den meisten Fällen jedoch scheint die Elimination anfänglich rascher zu sein. Nach DOST (1953) handelt es sich dabei um eine durch Diffusion der Substanz vom Blut in die Gewebe bedingte "vorgetäuschte Elimination". Sie bewirkt den steilen Abfall im initialen Teil der Eliminationskurve. Ist das Diffusionsgleichgewicht erreicht, so fällt die Blutkonzentration weiter exponentiell ab.
Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Schwangeren gegenüber Nichtschwangeren erhöht. Dies erklärt sich durch die bei Geburtsbeginn einsetzende Diuresehemmung. Nach KOBYLETZKY u. ALTHAMMER (1967 b) beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Nitrofurantoin bei Nichtschwangeren 0,3 h, bei Schwangeren ist sie auf 1,1 h verlängert.

VI BESONDERHEITEN DES FETALEN ORGANISMUS IN BEZUG AUF DEN ARZNEIMITTELMETABOLISMUS

Die Reaktion des Feten auf diaplazentar übergetretene Arzneimittel ist schon deshalb eine ganz andere wie die des Erwachsenen, weil die Dynamik der biologischen Systeme und die Voraussetzungen für ihre Funktion im unreifen Organismus ganz andere sind.

1. Hydratation und Verteilungsmodus

Der Gesamtwassergehalt des Erwachsenen beträgt 55 % des Körpergewichts, davon sind 15 % extrazelluläres und 40 % intrazelluläres Wasser. Beim Fetus beträgt der Gesamtwasseranteil 75 - 80 %, der sich etwa je zur Hälfte in extra- und intrazelluläres Wasser aufteilt. Eine genaue Zusammenstellung der Werte gibt die folgende Tabelle XV nach BURMEISTER (1966):

Tabelle XV

	Erwachsene	Fetus bei Geburt
Gesamtkörperwasser	39,5 l	2,1 l
Extrazellulärraum	11,5 l	1,1 l
Intrazellulärraum	28,0 l	1,0 l

Daraus wird ersichtlich, daß allein bezüglich der Verteilung eines Pharmakons in den Körperflüssigkeiten wesentliche Unterschiede bestehen.
Beim Fetus herrschen besonders infolge des großen Extrazellulärraumes gute Diffusions- und Permeabilitätsverhältnisse, die eine schnelle und gleichmäßige Diffusion in die Verteilungsräume und eine schnelle intrazelluläre Wirkung herbeiführen.

2. Fermentsystem

Der Stoffwechsel des Feten ist in besonderem Maß durch ein nicht voll entwickeltes Fermentsystem gekennzeichnet. BURMEISTER (1966) berichtet von neugeborenen Säugetieren, bei denen mindestens 17 Fermente fehlten.
Im Hinblick auf die Arzneimittelwirkung wäre nun folgendes denkbar: Durch die niedrige Enzymaktivität könnte der Umsatz eines Medikaments verlangsamt sein und somit eine Ansammlung im fetalen Organismus eintreten. Soweit kommt es aber nicht, da die Diffusion diese verminderte Metabolisierung ausgleicht, indem entsprechende unveränderte Mengen des Medikaments wieder in den mütterlichen Kreislauf zurückwandern. Andererseits könnte die niedrigere Enzym-Aktivität auch resistenter gegenüber einer möglichen Hemmung durch Medikamente sein.
HART und Mitarbeiter (1962) berichten von einer Stimulation einiger dem Arzneimittelmetabolismus dienenden, in Lebermitochondrien lokalisierten Enzymen durch Medikamente beim Kaninchen-Fetus. Für das Fehlen der Enzymaktivität in bezug auf den Arzneimittelabbau können demnach beim Kaninchen z.B. folgende Faktoren verantwortlich gemacht werden (FOUTS u. HART, 1965):

1. Das Fehlen eines Stimulans' auf das enzymbildende System.
2. Defekte im enzymbildenden System, die eine Antwort auf den stimulierenden Effekt des Medikaments unmöglich machen. INSCOE u. AXELROD (1960) berichten in diesem Zusammenhang über die Anwendung von Benzpyren bei neugeborenen Ratten und Meerschweinchen, wonach ein signifikanter Anstieg der Glukuronyl-Transferase eintrat im Vergleich zu unbehandelten Tieren.

3. Entgiftungssystem

Die Entgiftungsmechanismen des Fetus sind noch unzureichend entwickelt. Dies bezieht sich hauptsächlich auf die Unreife der enzymatischen Vorgänge. Bei reifen biologischen Systemen (Erwachsener) ist der Stoffwechsel von Arzneimitteln durch folgende Prozesse charakterisiert (zit. n. LEMBECK u. SEWING, 1966):

1. Konjugation
   a) mit Essigsäure (Acetylierung)
   b) mit Glukuronsäure (Glukuronidbildung)
   c) mit Glykokoll
   d) mit Sulfationen (Sulfatbildung)
2. Hydrolyse
   a) Esterspaltung
   b) Säureamidspaltung
3. Reduktion
4. Oxydation
   a) C-Hydroxylierung
   b) Oxydative Desamierung
   c) Oxydative Desalkylierung (z.B. Phenacetin)
   d) N-Oxydation
   e) S-Oxydation (z.B. Chlorpromazin)
   f) Oxydative Deshalogenierung (z.B. Halothan)
5. Methylierung
   a) N-Methylierung
   b) O-Methylierung

Dem gegenüber steht der unvollständige Inaktivierungsmodus der Medikamente beim Fetus.
An erster Stelle steht die stark eingeschränkte Kapazität zur Glukuronidierung, die einen wichtigen Kopplungsprozess zwischen Arzneimitteln und endogenen Substanzen darstellt. Dies liegt einmal daran, daß die fetale Leber nur einen sehr

geringen Gehalt an Uridindiphosphat-Glukuronsäure besitzt, zum anderen an der sehr niedrigen Aktivität des Glukuronyltransferasesystems (BROWN u. ZUELZER, 1958; HOLMAN u. MIGEON, 1958). Außerdem können Pharmaka wie o- und p-Aminobenzoesäure, Phenolphthalein, Novobiocin, Morphin, Sulfonamide, Salicylate, Menthol, Chloramphenicol, Östrogene, Cortison, Progesteron gerade infolge der verminderten Glukuronyl-Transferase-Aktivität mit dem unkonjugierten Bilirubin ein kompetitives Verhalten zeigen (UEBEL, 1966; ARESIN, 1966). Sie verdrängen entweder das indirekte Bilirubin aus seiner Bindung an Serumproteine und gehen mit diesen selbst eine Bindung ein, wobei das toxische Bilirubin dann ins Gewebe abgedrängt wird, oder es erfolgt eine überhöhte Konzentration des nichtmetabolisierten Medikaments, was zu toxischen Manifestationen führen kann.

Das Pharmakon kann vom Fetus hydrolysiert werden. Die Hydrolyse kann jedoch zu einem Zerfallsprodukt führen, das einen arteigenen Induktionsstoff des Feten ausschaltet (UEBEL, 1966). Wichtig ist dies im Hinblick auf die Entstehung von Mißbildungen. Ein Beispiel für ein solches Pharmakon ist nach UEBEL (1966) wahrscheinlich das Thalidomid.

Durch Oxydation können lipoidlösliche Pharmaka in der fetalen Leber entgiftet werden. Sie werden dadurch polarer, d.h. wasserlöslicher. Das Enzymsystem für diese Oxydation bildet sich aber erst kurz vor der Geburt (UEBEL, 1966).

FREY et al. (1961) berichten, daß bei Methituralnarkosen beim Ferkel bei diesem weniger Sulfoxyd auftrat als beim Muttertier, obwohl die fetale Konzentration des Pharmakons höher lag. Dieser Befund mag die Annahme stützen, daß ein fetaler oxydativer Abbau zu diesem Zeitpunkt nur beschränkt möglich ist. Dagegen war die Konzentration des primären Desulfurierungsproduktes von Methitural beim Fetus größer. Die Autoren sind der Auffassung, daß die Desulfurierung eine Art Ausweichgleis darstellt, wenn eine Seitenkettenoxydation nicht in genügendem Umfang möglich ist.

Der Mangel an Methämoglobinreduktase hat eine besonders hohe Empfindlichkeit gegen Nitro- und Aminoverbindungen zur Folge (RUMLER, 1960).
Der Mangel an Pseudocholinesterase birgt z.B. die Möglichkeit einer Succinylcholinapnoe in sich (JONES u. McCANCE, 1949; KAUFMAN et al. 1960).
Durch die unzureichende Stabilität des Glutathionsystems besteht eine herabgesetzte Resistenz gegenüber Hämolysemechanismen (ZINKHAM, 1959).

4. Eliminationssystem

Auch auf dem Gebiet der Arzneimittelelimination liegen besondere Verhältnisse vor. Beim Fetus ist mit einem verzögerten Absinken des Arzneimittelspiegels im Verteilungsraum zu rechnen, weil ein relativ großer Extrazellulärraum vorhanden ist (s.S. 43, Ziffer 1) und die fetale Niere nur wenig ausscheidet.
Außerdem scheidet die Mutter unter der Geburt infolge der zu diesem Zeitpunkt einsetzenden Diuresehemmung manche Medikamente verzögert aus. Bei Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit wird dieser Effekt besonders deutlich. Für den Fetus bedeutet dies, daß er einer längeren Belastung durch das Medikament ausgesetzt ist.
Die fetale Elimination erfolgt weitgehend durch diaplazentaren Rücktransport. Ist sie bei der Geburt noch nicht abgeschlossen, so müssen die noch nicht voll entwickelten Ausscheidungsorgane wie Leber und Niere des Neugeborenen die körperfremden Substanzen eliminieren.

VII ÜBER DIE PLAZENTARPASSAGE VERSCHIEDENER ARZNEIMITTEL UND FREMDSUBSTANZEN UND IHRER WIRKUNG AUF DEN FETUS

1. Auf das vegetative und periphere Nervensystem wirkende Mittel

a) Ganglienblocker

Die ganglienblockierenden Substanzen werden in besonderen Fällen der arteriellen Hypertonie angewendet. YOUNG (1953) berichtet von Versuchen mit Kaninchen und Meerschweinchen, bei denen H e x a m e t h o n i u m b r o m i d innerhalb von 10 min auf den Fetus übergetreten war.

b) Lokalanaesthetika

L i g n o c a i n (s. Tabelle XIV): BROMAGE u. ROBSON (1961) berichten von Versuchen mit 2 Kreißenden, wobei die eine vor der Entbindung 5,7 mg/kg, die andere 6,6 mg/kg reines Lignocain in 2 %-iger Lösung erhielt. Vergiftungserscheinungen sind bei Erwachsenen zu erwarten, wenn sich der Konzentrationsspiegel 10 µg/ml nähert. Wegen der leichten Durchdringbarkeit der Blut-Hirn-Schranke beim Fetus ist es nach BROMAGE u. ROBSON wahrscheinlich, daß schon eine weit niedrigere Konzentration als 10 µg/ml im Fetalblut eine Depression im ZNS hervorrufen wird.

P r o c a i n : In der Literatur fanden wir keine Hinweise über eine nachteilige Wirkung auf den Fetus. Nach CRAWFORD (1965 d) zerstören wahrscheinlich die Plazentarfermente das Procain, bevor es die fetale Seite der Plazentarmembran erreicht.

c) Muskelrelaxantien

Muskelrelaxantien sind wenig lipoidlöslich und zu einem hohen Grad dissoziiert. Soweit sie in der üblichen Dosis verabreicht werden, erreichen den Fetus nur unbedeutenden Mengen (CRAWFORD, 1965 d).

S u c c i n y l c h o l i n (s. Tabelle XIV): Succinylcholin

erscheint nur bei Anwendung hoher mütterlicher Dosen im fetalen Blut. In den Versuchen von MOYA u. KVISSELGAARD (1961) wurden Überdosen von 300 - 500 mg Succinylcholin verabreicht. Schon nach 2 min.konnte es im fetalen Blut nachgewiesen werden, nach 3 1/2 min erreichte die fetale Konzentration ihr Maximum.

F l a x e d i l (s. Tabelle XIV): CRAWFORD (1956) zeigte, daß 3 min nach Verabreichung von 80 mg Flaxedil an die Mutter dieses im Nabelschnurblut nachgewiesen werden kann. CRAWFORD (1965 d) rät, wegen der erhöhten Empfindlichkeit des Neugeborenen gegenüber nicht depolarisierenden Relaxantien d-Tubocurarin dem Flaxedil in der Geburtshilfe vorzuziehen.

D - T u b o c u r a r i n : Versuche von COHEN et al. (1953), PITTINGER et al. (1953) und CRAWFORD (1956) zeigten, daß nach Verabreichung von 15 - 60 mg D-Tubocurarin an die Mutter dieses 2 - 78 min später in sehr geringen Spuren im Nabelschnurblut nachgewiesen werden konnte. ENOLD et al. (1967) untersuchten den diaplazentaren Übergang mit einem ^{131} Jod markierten D-Tubocurarin, wobei sich zeigte, daß die Konzentration in den Kaninchenfeten um etwa 5 - 10 % der in der Plazenta gefundenen Werte beträgt.

d) Sympathomimetika

N o r a d r e n a l i n (s. Tabelle XIV): Die vasodepressive Wirkung ist beim Feten gering. Die Coronararterien am isolierten Herzen des Feten reagieren vasokonstriktiv (beim älteren Tier vasodilatatorisch). Noradrenalin wird in der Plazenta abgebaut (HOTTINGER, 1963). Nach ZUSPAN et al. (1966) stimuliert das über die Plazenta getretene Noradrenalin die Glykolyse in der fetalen Leber. SANDLER et al. (1963) untersuchten die Plazentarpassage von C^{14} markiertem d-l-Noradrenalin mit einer Überdosis (die genaue Menge wurde nicht angegeben). Die Konzentration im kindlichen Blut betrug zum Zeitpunkt der Geburt 0 - 2 % der mütterlichen Konzentration. Die Serumkonzentration der kindlichen Herzkammern betrug 2,2 - 18,0 % der mütterlichen Blutkonzentration.

e) Parasympatholytika

A t r o p i n : HELLMAN et al. (1963) berichten von Versuchen, wonach nach intravenöser Anwendung von Atropin dieses innerhalb von 15 min im fetalen Blut nachweisbar war. Die Reaktion des fetalen Herzens auf an die Mutter verabreichtes Atropin soll vom 5. Monat an ähnlich dem des Erwachsenenherzens sein.

2. Auf das Zentralnervensystem wirkende Mittel

a) Sedativa und Hypnotika (ohne Barbiturate)

C h l o r a l h y d r a t (s. Tabelle XIV): Versuche von BERNSTINE et al. (1954) zeigten, daß das Chloralhydrat schon 15 min nach rectaler Verabreichung im mütterlichen und fetalen Blut im Gleichgewicht stand und daß es auch noch 9 Stunden nach der Anwendung im Nabelschnurblut nachweisbar war.

P a r a l d e h y d (s. Tabelle XIV): GARDNER et al. (1940) berichten von der Verabreichung von 30 ml Paraldehyd per os bzw. rectal. Das Gleichgewicht in beiden Blutphasen war "nach Stunden" noch nicht erreicht.

S k o p o l a m i n : HOLZBACH (1907; zit. nach CRAWFORD, 1965 d) konnte nachweisen, daß 15 min nach der Injektion bei der Geburt des Kindes Skopolamin im Urin vorhanden war.

b) Barbiturate (s. Tabelle XIV)

A. Barbiturate mit langer Wirkungsdauer: Die Barbiturate sind wohl von allen Narkosemitteln am besten untersucht worden. Aus den Versuchen von DILLE (1934), FLOWERS 1957, 1959) und PERSSON (1960) mit Barbital und Barbital-Natrium geht hervor, daß das lang wirkende Barbiturat schnell und leicht auf den Fetus übergeht, obwohl es im Vergleich zu den kurz wirkenden Barbituraten schlecht lipoidlöslich ist. Das Gleichgewicht zwischen den beiden Blutphasen stellt sich bereits nach 2 - 3 min ein. Danach sinkt die mütterliche und kindliche Blutkonzentration exponentiell ab. Nach

FLOWERS (1957) bestehen etwa 15 Stunden lang vergleichbare Blutspiegel. Die z.T. erheblichen Schwankungen im Verhältnis der mütterlichen und fetalen Konzentrationen führt CRAWFORD (1965 d) auf die Möglichkeit von Schwankungen in der Wirksamkeit der Plazentarfunktion zurück. Die Arbeiten von PLOMAN u. PERSSON (1957) und PERSSON (1960) zeigten, daß die Barbital-Konzentration im oberen fetalen Hirnstamm in der Nähe des 4. Ventrikels doppelt so hoch war als in der Hirnrinde. Beachtenswert ist hierbei die Nähe des 4. Ventrikels zum Atemzentrum. Außerdem trat das Mittel lediglich als unveränderte Substanz in den Geweben auf. Der Fetus ist nur in beschränktem Maße dazu imstande, bestimmte Barbiturate zu metabolisieren. PLOMAN u. PERSSON (1957) fanden u.a. im Mekonium 10 mal soviel Barbiturat wie im Fruchtwasser.

B. Barbiturate mit mittlerer Wirkungsdauer: Die quantitativen Untersuchungen von PLOMAN u. PERSSON (1957) mit P h e n o b a r b i t a l , von FLOWERS (1959) und FEALY (1958) mit P e n t o b a r b i t a l und von FLOWERS (1959) und ROOT et al. (1961) mit S e c o b a r b i t a l zeigen, daß diese Stoffe mit ihrer durch die größere Seitenkette in der chemischen Struktur angewachsenen Lipoidlöslichkeit die Plazentarschranke noch schneller überwinden. Schon 1 min nach der Injektion waren im Kreislauf des Neugeborenen 74 % der mütterlichen Konzentration an Pentobarbital vorhanden. Die fetalen und mütterlichen Blutspiegel blieben mindestens 3 Stunden im gleichen Verhältnis zueinander. Bei Anwendung der doppelten Dosis durch Wiederholung der Injektion erhöhte sich der mütterliche und fetale Blutspiegel um 25 %. Nach FEALY (1958) war keine deutliche Relation zwischen Dosis und Depressionsgrad der Kinder zu verzeichnen. ROOT et al. (1961) berichten von ihren Untersuchungen mit Secobarbital, wonach dieses 1 1/2 - 2 min nach der Injektion im fetalen Blut erschien und dort während der ersten 3 min etwa 35 %, später 71 % des mütterlichen Blutspiegels betrug. Der Abfall in beiden Blutphasen erfolgte

parallel, aber mit niedrigerem Spiegel im fetalen Blut. Auch hier bestand keine Beziehung zwischen der Nabelschnurkonzentration und der eventuellen Dämpfung der Neugeborenen.

Abb. 2 zeigt die mütterliche und fetale Blutkonzentration von Secobarbital in Beziehung zur Zeit nach ROOT et al. (1961).

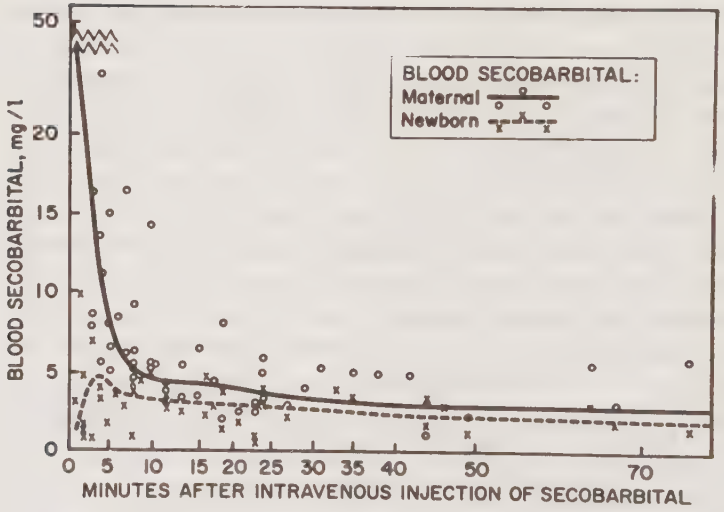


Abb. 2 Mütterliche und fetale Blutkonzentration nach intravenöser Injektion von Secobarbital in Beziehung zur Zeit (ROOT et al. 1961)

C. Barbiturate mit kurzer Wirkungsdauer: Hierzu gehören die Thiobarbiturate. Thiopental, das Thioanalogon von Pentobarbital, wurde experimentiell von COHEN (1953), McKECHNIE u. CONVERSE (1955), CRAWFORD (1956), FLOWERS (1959), UTER (1962), FLOWERS (1963) und RIGANO u. SCOLARICI (1964) auf seine Anwendbarkeit unter der Geburt untersucht. Die Arbeiten stimmen darüber ein, daß nach einer spontanen Plazentarpassage ein Ausgleich der Konzentrationen des fetalen und mütterlichen Blutes innerhalb von Sekunden eintritt. UTER (1962) gibt 30 - 60 sec dafür an. Die Konzentrationen fallen danach rasch und gleichförmig ab (vgl. Abb. 1 Seite 20).
Aus Untersuchungen von CRAWFORD (1962 b) geht hervor, daß die Zeit zwischen Injektion und Entbindung keine wesentliche Bedeutung für den Grad einer Depression des Neugeborenen hat, zumindest dann nicht, wenn maximal 250 mg Thiopental verabreicht wurden. FLOWERS (1963) empfiehlt bei Entbindungen die Anwendung von 100 - 300 mg 5 %-igem Thiobarbiturat 2 - 5 min vor der Geburt.
Die Übertragung der anderen kurz wirkenden Barbiturate erfolgt ebenfalls schnell. Quantitative Untersuchungen über den Plazentardurchschnitt wurden von FLOWERS (1959) und KAHN (1953) mit Thiamylal, von FLOWERS (1959) und FREY et al. (1961) mit Methitural, von MOYA u. THORNDIKE (1962) mit Methohexital, von KISZEL et al. (1965) mit Venobarbital und von NYBERG et al. (1958) mit Vinbarbital veröffentlicht. Bei der Anwendung von Venobarbital wird von den Autoren geraten, nicht mehr als 0,5 g bis zur Entwicklung des Kindes zu geben.
Übereinstimmung besteht bei allen Versuchen darin, daß der Grad der Depression weder von der Höhe des mütterlichen noch des fetalen Blutspiegels abhängt. Vielmehr scheint es, daß individuelle Unterschiede im fetalen Stoffwechsel die Ursache sind. Je größer der Zeitraum zwischen Injektion und Entbin-

dung, desto niedriger ist der mütterliche und fetale Barbituratspiegel.

c) Narkosemittel (s. Tabelle XIV)

aa) Inhalationsnarkotika: Äther: Quantitative Untersuchungen von NICLOUX (1908), SMITH u. BARKER (1942), DOTZAUER (1950) und DYBING u. STORMORKEN (1952) ergaben, daß Äther rasch die Plazentarschranke überschreitet. Nach SMITH u. BARKER (1942) wurde nach 8 - 9 min der Ausgleich zwischen mütterlichem und fetalem Venenblut erreicht. Die Menge im Nabelarterienblut war niedrig. NICLOUX (1908) fand beim Meerschweinchen mehr Äther in der fetalen als in der mütterlichen Leber. Diese Befunde sprechen für eine hohe Aufnahmegeschwindigkeit des Äthers durch die fetalen Gewebe.

Chloroform: WHIPPLE (1912) berichtet, daß bei Hunden die fetale Leber gegen Chloroformwirkungen viel resistenter sei als die Leber der Mutter. Nach SMITH (1968) ist es dagegen gelungen, im Anschluß an die Behandlung der Mutter mit niedrig konzentriertem Chloroform histologische Veränderungen in der Embryoleber nachzuweisen, die auch während der folgenden Entwicklungszeit vorhanden waren.

Cyclopropan: APGAR et al. (1957) berichten von Fällen, bei denen Cyclopropan schon 1,5 bzw. 2 min nach der Injektion im Nabelvenenblut nachgewiesen werden konnte. Die Arbeit von SMITH (1939) zeigt, daß der Ausgleich innerhalb von 15 min noch nicht erreicht wurde. Nach ROVENSTINE (1955, zit. nach CRAWFORD, 1965 d) nähern sich die Blutspiegelwerte erst nach 15 - 20 min.

Halothan: Die quantitativen Untersuchungen von SHERIDAN u. ROBSON (1959) ergaben, daß Halothan schon nach 2 min im Nabelschnurblut nachgewiesen werden konnte. Die angewandte Menge bewirkte bei der Mutter lediglich eine Amnesie und Analgesie. Nach mehr als 9 min war noch kein Ausgleich eingetreten.

Methoxyfluran: SIKER et al. (1967) untersuchten die Wirkung des Anaesthetikums auf den Fetus. Der früheste

Nachweis im Nabelschnurblut gelang 2 min nach Inhalationsbeginn. Eine Beeinträchtigung des Fetus konnte nicht festgestellt werden. BOISVERT u. HUDON (1962) berichten dagegen von einer Depression der Kinder nach Methoxyflurannarkose.
S t i c k o x y d u l : Die in Tabelle XIV aufgeführten experimentellen Daten von SMITH (1939) sind leider wenig aufschlußreich, da keinerlei Angaben über die Zeitspanne zwischen Narkosebeginn und Entbindung gemacht wurden. COHEN et al.(1953) geben Zeitintervalle von 5 - 20 min an, wobei der Quotient Nabelschnurblut : Mutterblut 0,6 betrug. Nach ROOTH (1963) führt eine Stickoxydul-Narkose bei der Mutter zu einem Anstieg der CO_2-Spannung im Blut der A. umbilicalis und folglich zu einem pH-Abfall in der A. und V. umbilicalis. Eine Verlangsamung des fetalen Kreislaufes wird von ROOTH diskutiert.
T r i c h l o r ä t h y l e n : Die Versuche von HELLIWELL u. HUTTON (1949, 1950) mit Schafen und Ziegen geben einen Ausgleich der Konzentrationen im mütterlichen und fetalen Blut nach 6 min an. Die zuerst höhere Konzentration im fetalen Blut erklärt FREY (1962) damit, daß beim Fetus eine höhere Anzahl an Erythrozyten vorhanden ist und daß Trichloräthylen in den Lipoiden der Zellmembran eine gute Löslichkeit besitzt.

bb) Intravenöse Narkotika: Alle intravenösen Narkotika können die Plazentarschranke leicht durchdringen. Gegen die Neugeborenendepression gibt es verschiedene Narkotikaantagonisten, die ebenfalls die Plazenta passieren, wie z.B. Levallorphan und Nalorphin. Über den Stoffwechsel- und Eliminationsmodus der Antagonisten im Fetus und über die Zeit, die vergehen muß, bevor die Stoffe im Fetus wirksame Konzentrationen erreichen, liegen anscheinend noch keine Angaben in der Literatur vor.
Ä t h y l a l k o h o l : OLOW (1923) berichtet über einen Ausgleich der Konzentrationen 40 min nach oraler Anwendung von 20 g Alkohol in 100 ml Wasser. Aus den Arbeiten von NICLOUX (1899), BELINKOFF u. HALL (1950), CHAPMAN u.WILLIAMS

(1951) und SCHWEITZER (1963) sind leider keine genauen Zeitangaben entnehmbar. In der Regel lagen bei den Untersuchungen von BELINKOFF u. HALL die Nabelschnurblutwerte etwa 20 % unter den mütterlichen Werten. Mit geringen Ausnahmen waren die Kinder alle lebensfrisch.

T r i b r o m ä t h y l a l k o h o l : Dieses Narkotikum scheint auf den Fetus stark dämpfend zu wirken. Die Dämpfung soll bis zu 4 Tagen anhalten (SNYDER, zit. nach BAKER, 1960). BAKER (1960) nimmt an, daß der Grund für den Effekt die Unfähigkeit der fetalen Leber zur Konjugierung mit Glukuronsäure ist.

H y d r o x y d i o n : Die Wirkung von Hydroxydion, einem Steroidnarkotikum, wurde von LANGECKER (1959) in 6 Fällen untersucht. Der Ausgleich der Konzentrationen war innerhalb von 20 min nach Verabreichung von 1 g an die Mutter noch nicht eingetreten.

G a m m a - H y d r o x y b u t t e r s ä u r e : Dieses Narkotikum wurde von COSMI et al. (1968) bei Meerschweinchen angewandt. Die Dosis betrug 40 mg/kg, das Zeitintervall zwischen Applikation an die Mutter und Entbindung 45 min. Viele der Feten waren klinisch gedämpft, wobei die maximale Dämpfung meist 5 min nach der Geburt auftrat. Beim Menschen kommen Depressionen nach Anwendung von Gamma-Hydroxybuttersäure viel weniger häufig vor. COSMI et al. (1968) machen Spezies- oder experimentelle Unterschiede dafür verantwortlich.

d) Antiepileptika (ohne Barbiturate)

M e p h e n y t o i n (Mesantoin), ein Hydantoinderivat, wurde nach LUKÁCS, V.F. (1966) einer Mutter vom 5. Schwangerschaftsmonat an verabreicht. Das Neugeborene zeigte als Folge die Entwicklung einer schweren Granulozytopenie.

e) Energetika

C o f f e i n : LUKÁCS, S. (1966) berichtet von Untersuchungen an Ratten über die Wirkung von Coffein auf die Fruchtent-

wicklung bei dauerndem Genuß bzw. Behandlung mit höchsten Dosen. Es konnten hierbei keine schädigenden Wirkungen festgestellt werden. Ebenfalls durchgeführte statistische Untersuchungen an einer Entbindungsabteilung ergaben keinen Zusammenhang zwischen dem Kaffeegenuß der Mutter und Schädigungen des Kindes.
Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß das Coffein als Purinsubstanz die Biosynthese der Nucleinsäuren stört. LUKÁCS, S. hält den mäßigen Genuß von Bohnenkaffee bei schwangeren Frauen aufgrund der obigen Untersuchungen für unschädlich.

f) Psychopharmaka

A. Tranquilizer: D i a z e p a m (Valium): Nach Untersuchungen von CAVANAGH u. CONDO (1964) waren im Zeitraum von 30 min - 2 h 45 min die fetalen Blutspiegelwerte gleich hoch oder höher als die mütterlichen bei Anwendung einer Dosis von 10 mg. Die Arbeit von DE SILVA et al. (1964) zeigt, daß nach intravenöser Gabe von 20 mg i.v. etwa nach 5 min das Gleichgewicht zwischen den beiden Blutphasen erreicht wurde. Die Ergebnisse dieser beiden genannten Arbeiten können nicht miteinander verglichen werden, denn im Gegensatz zu CAVANAGH u. CONDO (1964) zeigen DE SILVA et al. (1964), daß Diazepam die Plazentarschranke schnell zu überqueren vermag. Weitere Aufschlüsse gibt die Arbeit von POLLAK u. CLOTTEN (1964). Nach oraler Applikation von 10 mg Valium bei der Mutter erreichte der kindliche Blutspiegel nach 30 min sein Maximum, sank nach 4 Stunden auf weniger als die Hälfte seines ursprünglichen Wertes ab und war nach 6 - 20 Stunden ausgeschieden.
Bei oraler Verabreichung von 20 mg an die Mutter überstieg zunächst die Konzentration im kindlichen Blut die mütterliche und es erfolgte ein Ausgleich der Konzentrationen nach 4 Stunden. Nach 10 Stunden überstieg die mütterliche Blutspiegelmenge die fetale erheblich (s.Abb. 3).

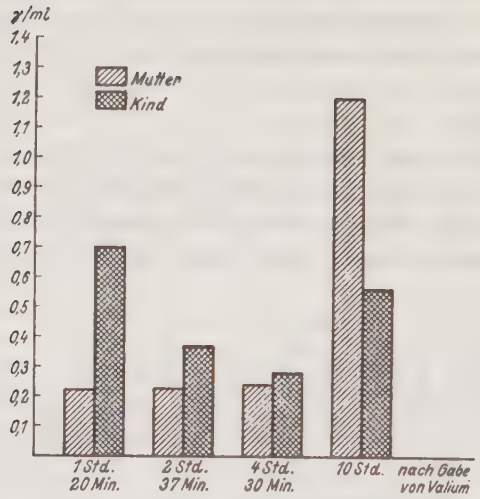


Abb. 3 Valium-Konzentration im mütterlichen und kindlichen Blut nach Valium (20 mg per os) an die Mutter (nach POLLAK u. CLOTTEN, 1964).

M e p r o b a m a t (Cyrpon): IGEL u. SALOMONS (1959) sowie INMON u. KITCHINGS (1960) berichten über die Anwendung von Meprobamat unter der Geburt. Schwere Depressionen der Neugeborenen wurden nicht beobachtet. Der Nachweis im Nabelschnurblut wurde nicht geführt.

B. Neuroleptika: P r o m e t h a z i n (Atosil) und C h l o r p r o m a z i n (Megaphen): Untersuchungen von CRAWFORD (1960) mit intravenöser Anwendung von 50 mg Promethazin ergaben einen Ausgleich der Konzentrationen nach 12 min. Nach 30 min fielen die Blutspiegelwerte ab. BEHN et al. (1956) gelang der Nachweis von Chlorpromazin und Promethazin im Harn von Neugeborenen, deren Mutter das jeweilige Pharmakon bei der Schnittentbindung erhalten hatte, über 48 - 60 Stunden lang. Der wiedergefundene Anteil

lag bei weniger als 1 % der der Mutter verabfolgten Gesamtdosis. DEGKWITZ (1967) gibt eine Dosis von 3 - 4 mal 50 mg Chlorpromazin als unschädlich für Mutter und Frucht an.
Die Auswirkung von Promazin bzw. Chlorpromazin zusammen mit Analgetika auf das Serumbilirubin des Neugeborenen zeigt die folgende Tabelle XVI nach Versuchen von McDONALD et al. (1964) mit 5 Gruppen zu je 15 Patientinnen:

Tabelle XVI

Gruppe	Medikament	Serum - Bilirubin 3.Tag (mg %)	6. Tag (mg %)
1	100 mg Pethidin + 50 mg Promazin	5,1	3,1
2	100 mg Pethidin + 25 mg Promazin	5,5	4,7
3	100 mg Pethidin	6,1	5,1
4	15 mg Morphin + 12,5 mg Chlorpromazin	6,1	5,1
5	Kontrolle ohne	5,5	4,7

Promazin, das bei Erwachsenen in 0,5 % der Fälle zu cholestatischer Hepatose führt, zeigt hier offenbar keine schädlichen Wirkungen.

g) Analgetika

P e t h i d i n (Dolantin): Nach den Untersuchungen von APGAR et al. (1952) war bei Anwendung von 50 mg Pethidin 100 - 120 min nach der Injektion noch kein Ausgleich zwischen den Konzentrationen eingetreten. Aus der Arbeit von CRAWFORD u. RUDOWSKY (1965) geht hervor,daß das Pethidin schon nach wenigen Minuten im fetalen Blut erscheint (s. Abb. 4).

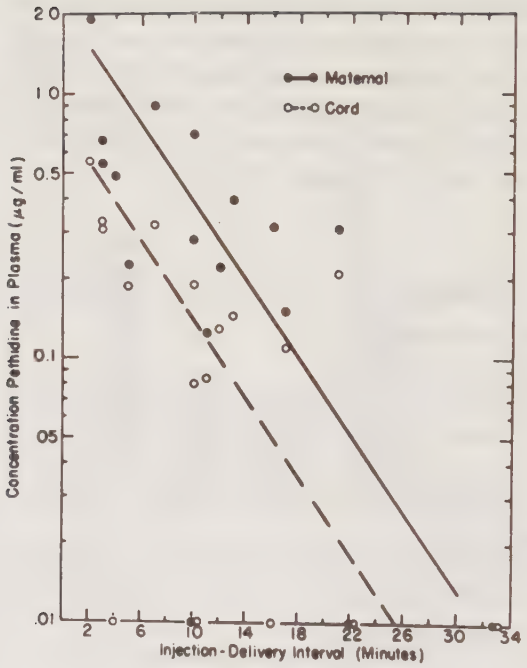


Abb. 4 Diagramm der jeweiligen Konzentrationen von Pethidin im Nabelvenen- und Mutterblut in Beziehung zur Zeit zwischen der intravenösen Anwendung von 50 mg Pethidin bei der Mutter und dem Zeitpunkt der Geburt (nach CRAWFORD u. RUDOWSKY, 1965).

Nach SAPEIKA (1960) gehen, abgesehen von hohen Dosen, 60 - 70 % durch die Plazenta. Im Urin der Kinder wurden weniger als 1 % einer Gesamtdosis von 100 bzw. 200 mg gefunden, die unter der Geburt an die Mutter verabreicht worden war (WAY et al., 1949). Die Wirkung von Pethidin auf das Atemzentrum des Fetus ist unbedeutend. Durch Gabe von Nallorphin 10 min vor der Entbindung kann einer Neugeborenendepression

vorgebeugt werden. GUNTHER (zit. nach CRAWFORD 1965 d) beobachtete nach Verabreichung von Pethidin ein längeres Offenbleiben der Nabelschnurgefäße als gewöhnlich. Das Pethidin war ohne Antagonist gegeben worden, und es war durch Änderung der Sauerstoffspannung zu einer Tonusänderung der Nabelschnurgefäße gekommen.
Die folgende Tabelle XVII nach CRAWFORD (1965 a) zeigt, daß Dolantin keinen wesentlichen Einfluß auf den intrauterinen biochemischen Status des Feten hat:

Tabelle XVII

	Basenüberschuß	
Dosis	A. umbilicalis	Mutterblut
100 mg	- 7,0	- 3,5
75 mg	- 6,0	- 5,3
50 mg	- 7,4	- 4,4
0	- 6,0	- 6,3

M o r p h i n : Morphin überschreitet die Plazenta leicht. Es kann den Tod des Feten in utero bewirken. Bei Neugeborenen von Morphinistinnen kommt es nach einem Intervall, das sich nach dem Zeitpunkt der letzten Einnahme richtet, zu einem Entziehungssyndrom mit Unruhe, Schwitzen, schrillem Schreien, Saugen an den Händen und Fingern und zu Atemstörungen.
D i h y d r o c o d e i n zusammen mit H y o s c i n in wiederholten Dosen bewirkt Analgesie mit geringer Atemdämpfung der Kinder.
P h e n y l b u t a z o n (Butazolidin) wurde bei den Untersuchungen von STROBEL u. LEUKNER (1957) zur Behandlung bei akuter oberflächlicher Thrombophlebitis angewendet. Die Dosis betrug 0,6 g. Der zeitliche Abstand zwischen Injektion und Entbindung hatte keinen Einfluß auf die Höhe der Blutspiegelwerte beim Feten. Die mütterlichen Werte lagen bis um das

Zehnfache höher als im kindlichen Blut. GENSICHEN u. KLINGMÜLLER (1963) berichten in ihrer Arbeit von einer deutlichen Abhängigkeit der Nabelschnurwerte vom mütterlichen Serumspiegel. Es wurden 600 mg Butazolidin an die Mutter verabreicht. Nach 5 Stunden war das mütterliche Maximum mit 5,2 mg% erreicht. Im Nabelschnurblut zeigte sich ein Niveau von der 5. - 18. Stunde mit einer Konzentration von 1 - 1,5 mg%.

h) Antipyretika

P h e n a z o n (Antipyrin): McGAUGHEY et al. (1958) untersuchten durch transabdominale Aspiration gewonnenes Blut aus dem intervillösen Raum nach intravenöser Applikation von 11 mg Antipyrin/kg an die Mutter 30 min vor der Geburt. Die Konzentration im intervillösen Raum betrug 98 % des mütterlichen Venenblutes mit einer Standardabweichung von 8 % (s. Abb. 5).

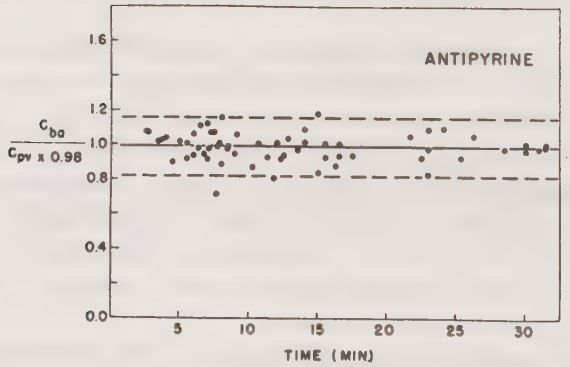


Abb. 5 Verhältnis der Antipyrin-Konzentration im Nabelvenenblut (C_{ba}) zur Konzentration im intervillösen Raum (C_{pv} x 0,98) in Beziehung zur Zeit. Die durchgezogene Linie ist der Mittelwert für alle Punkte und die gebrochene Linie gibt die Standardabweichung an (nach McGAUGHEY et al., 1958).

P h e n a c e t i n : Aus den Untersuchungen von BAETHKE u. MÜLLER (1965) mit Dosen von 150 - 1200 mg/kg bei Ratten geht hervor, daß keine spezifischen, teratogenen Wirkungen beim Feten festgestellt werden konnten. Bei Dosen von ca. 1/5 - 1/3 der LD_{50} zeigte sich bei den Feten eine Abnahme des Durchschnittsgewichtes, Retardierung in der Skelettentwicklung und überzählige Rippenanlagen. Als Gründe für die embryotoxische Wirkung des Phenacetins wird die hohe Empfindlichkeit des Feten gegenüber Hämiglobinbildnern angegeben. Es wird ein transplazentarer Übertritt von direkt hämiglobinbildenden Metaboliten aus dem Blut der Mutter angenommen.

O x y p h e n b u t a z o n (Tanderil): STROBEL u. HERRMANN (1962) applizierten 2 mal 300 mg Oxyphenbutazon an die Mutter im Abstand von 4 Stunden. Bei mütterlichen Konzentrationen von mehr als 3 mg% traten im kindlichen Blut gut meßbare Konzentrationen auf. Es wurden dabei 10 - 80 % der Konzentration des Mutterblutes bestimmt. Eine Beeinflussung des Neugeborenen wird nicht beschrieben.

C h i n i n : Außer seiner antipyretischen Wirkung zeigt Chinin auch einen wehenfördernden Effekt in der Eröffnungsperiode. HOTTINGER (1963) berichtet von Taubstummheit, Schädeldysplasien und Entwicklungsrückständen als Folge von Überdosierungen. KUP (1967) beobachtete einen Fall mit Zwerchfelldefekt und Defekt des Septum ventriculorum cordis. Die Mutter hatte am 46., 47. und 48. Schwangerschaftstag post conceptionem täglich 3 Tabletten Chinin zu 0,15 g zum Zweck der Abtreibung genommen. Bei Anwendung therapeutischer Dosen wurden keine Auswirkungen auf den Fetus beschrieben. Es kommt demnach weder zum Abort noch zur Schädigung der Frucht. Ein Fall von Purpura thrombopenica wird angeführt. Die experimentellen Untersuchungen von v.KOBYLETZKI u. SCHMIDT (1963) und die Arbeit von SCHMIDT (1964) zeigen, daß nach oraler Gabe von 5 x 0,2 g Chinin die mütterlichen Blutkonzentrationen stets über denen der Kinder lagen. Die Werte schwanken zwischen 20,4 % und 94,1 % des mütterlichen Gehaltes. Im Mittel

betrug die kindliche Konzentration 57 % der mütterlichen. Die Blutentnahme erfolgte frühestens nach 5 Stunden, der Gipfelwert soll jedoch bereits innerhalb 1 - 3 Stunden erreicht werden. Die Autoren nehmen daher an, daß die Maximalwerte noch höher liegen (s. Abb. 6).

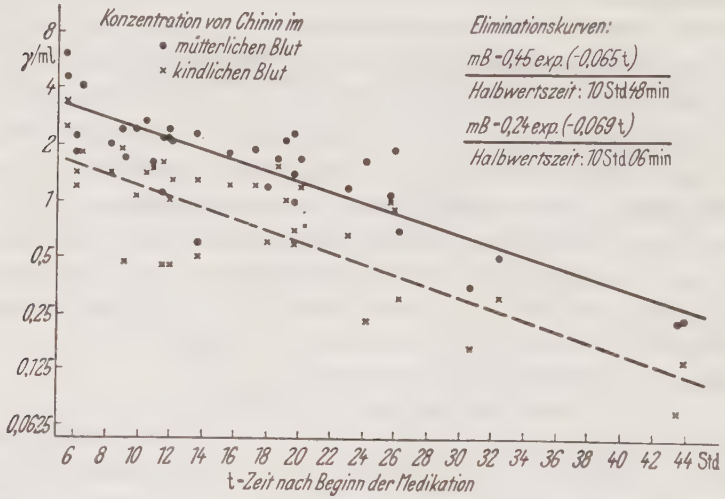


Abb. 6 Eliminationskurven des Chinins im mütterlichen Blut und im Nabelschnurblut (36 Fälle). Halblogarithmische Darstellung (nach KOBYLETZKI u. SCHMIDT, 1963).

i) Analeptika

M i c o r e n : TOSETTI et al. (1963) untersuchten, ob durch Micoreninjektionen bei Kreißenden das O_2-Angebot für den Feten und somit der O_2-Gehalt des Nabelschnurblutes erhöht werden kann. 5 - 25 min vor der Geburt wurden 1,5 ml (= 225 mg) Micoren intramuskulär verabreicht. Vor dem Einsetzen der Atmung wurde die Sauerstoffsättigung bestimmt.

Tabelle XVIII

	Micoren	ohne Micoren
Vena umbilicalis	67,3 %	37,1 %
Arteria umbilicalis	60,4 %	27,4 %

C a m p h e r ö l konnte von RIGGS et al. (1965) noch 36 Stunden nach Verabreichung an die Mutter im Nabelschnurblut nachgewiesen werden.

k) Antirheumatika

S a l i c y l a t e : JACKSON (1948) berichtet von experimentellen Untersuchungen mit Kaninchen, bei denen die fetale Blutkonzentration 2 h nach intramuskulärer Injektion an die Mutter 75 % der mütterlichen Konzentration betrug.

I s o p y r i n : GENSICHEN u. KLINGMÜLLER (1963) verabreichten 1200 mg Isopyrin intramuskulär. Das Maximum im mütterlichen Blut war kurz vor der 2. Stunde mit 2,3 mg% erreicht, dem das Nabelschnurblut mit geringer Konzentrationdifferenz folgte.

3. Auf Herz und Kreislauf wirkende Mittel

a) Herzglykoside

Nach HOTTINGER (1963) reichern sich Digitalis und seine Toxine in der Plazenta an. Die höhere Konzentration im fetalen Blut kann cerebrale Schäden bewirken. OKITA et al. (1956) wiesen Digitoxin im Gewebe eines Feten nach Schwangerschaftsunterbrechung in Höhe von 0,1 % der an die Mutter verabreichten Dosis nach. Bei einer Totgeburt ergaben sich 0,84 %. Außerdem war der prozentuale Gehalt an gespeichertem Digitoxin im kindlichen Herzen wesentlich höher als im Herzen des Erwachsenen. Therapeutische Dosen sind für das Kind unschädlich.

b) Kreislaufmittel

R e s e r p i n : Bei Schwangerschaftstoxikose wird den Müttern zur Hochdruckbehandlung Reserpin gegeben. HARNACK (1962) berichtet von Vergiftungen nach 8 - 10 h mit wässrigschleimiger

Nasenabsonderung ohne Entzündung und thorakaler Einziehung beim Neugeborenen, die mit Zyanose und Lethargie einhergeht. Todesfälle können auftreten.
Bei Behandlung mit H e x a m e t h o n i u m b r o m i d kann es zum paralytischen Ileus kommen.
N i k o t i n : Aus den Statistiken von SIMPSON u. LINDA (1957) u. ZABRISKIE (1962), sowie aus der Arbeit von BERNHARD (1962) geht hervor, daß die Frühgeburtenrate mit steigendem Zigarettenkonsum wächst. Im Mittel liegt das Gewicht der Kinder von Raucherinnen um 229 g tiefer; die Frühgeburtenrate ist um 2 1/2 mal höher und die Zahl der Aborte beträgt bei Raucherinnen 12,6 % gegenüber 8,8 % bei Nichtraucherinnen.
Im Zigarettenrauch finden sich u.a. die karzinogenen Substanzen 3,4 - Benzpyren, weitere polyzyklische Kohlenwasserstoffe und Cotinin; ferner die toxisch wirkenden Stoffe CO, Cyanverbindungen, Phenol und Ammoniak.
Thiocyanat ist das Hauptentgiftungsprodukt, wenn der Organismus Cyanid ausgesetzt wird. Thiocyanat ist in den Körperflüssigkeiten von Rauchern in höherer Konzentration vorhanden als bei Nichtrauchern. Die Entgiftungsreaktion erfordert ein Substrat, das von schwefelhaltigen Aminosäuren abstammt. Nach WILSON (1968) könnte es beim Rauchen in der Schwangerschaft zu einer Konkurrenz zwischen Cyanid und Fetus um das zur Verfügung stehende Protein kommen. Allerdings muß auch ein direkter, dämpfender Effekt von Thiocyanat oder Cyanid auf den fetalen Stoffwechsel in Erwägung gezogen werden.

Wie auf Seite 17 bereits erwähnt wurde, haben WELCH et al. (1968) bei Raucherinnen einen stimulierenden Effekt des 3,4-Benzpyren auf ein Enzym in der Plazenta nachgewiesen, das die karzinogene Substanz Benzpyren in einen ungiftigen Metaboliten umwandelt.

4. Antikoagulantien

SPITZBART (1965) lehnt die Antikoagulantien-Therapie in der

Praxis während der Schwangerschaft ab. Wenn die Anwendung absolut indiziert ist, kommen Cumarin-Derivate nicht in Frage (SPITZBART, 1966; POHL u. KORNHUBER, 1966). Die Heparinanwendung ist zu vertreten, aber nur unter laufender Kontrolle des Gerinnungsstatus.
B i s h y d r o x y c u m a r i n (Dicumarol): SAIDI et al. (1965) berichten von einer Schwangeren, die vor der Geburt 12 Wochen lang täglich 75 mg Bishydroxycumarin erhalten hatte. Die Eliminationshalbwertszeit betrug bei Mutter und Fetus 51 Stunden. Von einer Schädigung des Kindes wurde nichts berichtet. Nach POHL u. KORNHUBER (1966) besteht die Gefahr der hämorrhagischen Diathese. Nach KAUFMANN (1964) hat Marcumar eine geringere fetotoxische Wirkung als andere Cumarine.

H e p a r i n : Wie schon BAKER (1960) vermutete, findet keine Passage von Heparin über die Plazenta statt. Neben etlichen anderen Autoren wurde dies von STAMM (1964) und FLESSA et al. (1965) durch Versuche bestätigt.

5. Chemotherapeutika

a) Sulfonamide

Die Sulfonamidanwendung ist in den einzelnen Schwangerschaftsabschnitten verschieden zu bewerten. Praktisch alle Sulfonamide gelangen leicht in den fetalen Kreislauf, manche von ihnen bereits 15 min nach der intravenösen Injektion. Nach etwa 3 Stunden wird ein Gleichgewicht erreicht, wobei der fetale Blutspiegel im allgemeinen zwischen 10 - 30 % niedriger liegt als bei der Mutter (MOYA, 1966).
Nach SPITZBART (1966) sind mindestens 60 % des mütterlichen Blutspiegels bei der Frucht zu finden. Kurz vor oder unter der Geburt verabreichte Sulfonamide werden vom Neugeborenen verlangsamt ausgeschieden. Nach HÖRMANN (1963) können sie evtl. einen Icterus praecox auslösen.
Neben Arbeiten mit S u l f a c e t a m i d (Albucid) und S u l f a p y r i d i n (KAYSER, 1941) sowie p- A m i n o -

p h e n y l s u l f a m i d (DIGONNET, 1939) sollen besonders die Untersuchungen von SPITZBART (1962) mit S u l f a - m e t h o x i n (Madribon) Erwähnung finden. Nach oraler Verabreichung von 1 g Madribon an die Mutter wurde der Gehalt an freiem und totalem Sulfonamid im mütterlichen Venenblut und im Nabelschnurblut bestimmt. Die gemessenen Werte sind in Abb. 7 und 8 dargestellt. Das freie Sulfonamid steigt bis zu 6 Stunden nach Verabreichung an und fällt nach 9 und 10 Stunden ab. Über die Plazenta gehen 58 % des freien und 60 % des totalen mütterlichen Sulfonamids auf den Fetus über.

b) Antibiotika (s. Tabelle XIV)

A) Penicilline: Penicillin passiert die Plazenta, wobei nach MOYA (1966) 60 - 90 min nach intramuskulärer Injektion das Maximum des fetalen Blutspiegels erreicht wird. Die fetale Konzentration beträgt 25 - 75 % der mütterlichen Konzentration. WOLTZ u. ZINTEL (1945) verabreichten 25000 bzw. 50000 E Penicillin. Erfolgte die Entbindung bis zu 60 min nach der Injektion, so fand sich ein hoher mütterlicher und ein niedriger fetaler Blutspiegel. Betrug der Zeitraum 60 - 90 min, so waren in allen Fällen signifikante Werte im Nabelschnurblut vorhanden. Waren zwischen Injektion und Geburt zwischen 90 - 180 min vergangen, so waren die mütterlichen Spiegel bis auf 0,078 E/cm^3 oder weniger gefallen, und im Nabelschnurblut war Penicillin nicht mehr konstant vorhanden. BARTHOLOMEW et al. (1953) verabreichten je 500000 E P e n i c i l l i n - D i ä t h y l a m i n o ä t h y l - e s t e r (Neopenil) und P r o c a i n - Penicillin. In der Zeit von 0 - 6 Stunden nach der Verabreichung war der mütterliche Blutspiegel stets höher. Zwischen 6 und 24 Stunden lag der Nabelschnurbluspiegel etwas höher.
Untersuchungen mit A m p i c i l l i n (Binotal) wurden von BRAY et al. (1966), BLECHER et al. (1966), McAULAY et al. (1966) und WEINGÄRTNER et al. (1968) durchgeführt. McAULAY et al. (1966) verabreichten 250 und 500 mg intravenös. Bei beiden Dosierungen betrug nach 1 h die fetale

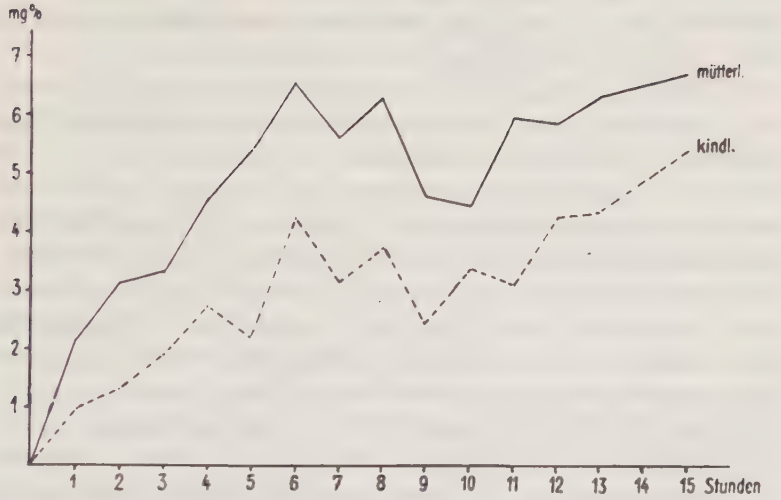


Abb. 7 Freies Sulfonamid (nach SPITZBART, 1962)

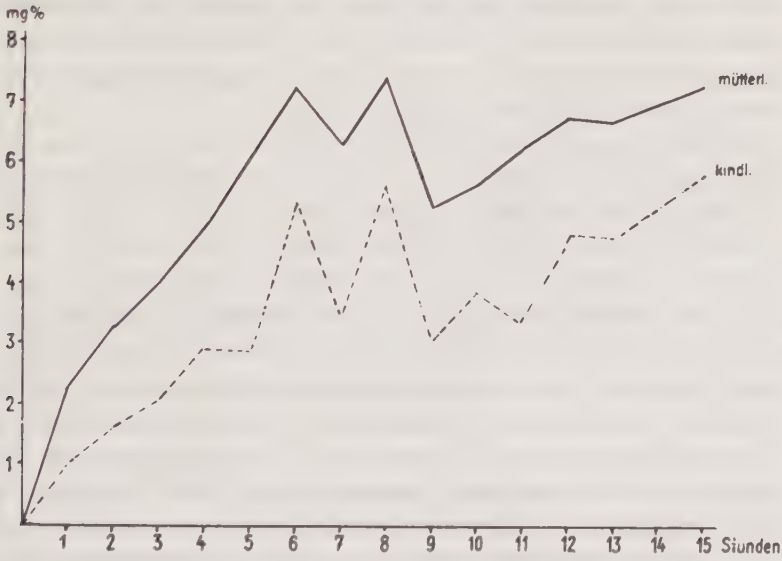


Abb. 8 Totales Sulfonamid (nach SPITZBART, 1962)

Blutkonzentration etwa 7 γ/ml. Nach 6 Stunden lagen bei Injektion von 250 mg die mütterlichen und fetalen Spiegel unter 1 γ/ml, bei Injektion von 500 mg bei 2 γ/ml.
WEINGÄRTNER et al. (1968) machten zwei Untersuchungsreihen im Hinblick auf die prophylaktische Listeriosebehandlung. Einmal in 15 Fällen bei geplanter Interruptio im II. - IV. Monat mit Ampicillinbestimmungen im Feten und in der Plazenta bei Dosen zwischen 500 - 1000 mg. In allen Fällen ließ sich Ampicillin in der Plazenta nachweisen; die maximale Konzentration betrug 2 γ/g. In 11 Fällen lag die Konzentration im fetalen Gewebe über der plazentaren Konzentration. In 9 Fällen hätte die diaplazentar übergetretene Menge völlig ausgereicht, um Listerien abzutöten. Zweitens wurden in 3 Fällen 15 - 55 min ante partum 500 mg Ampicillin an die Mutter verabreicht und Konzentrationsbestimmungen im Mutter- und Nabelschnurblut durchgeführt. Die höchste Nabelschnurblutkonzentration betrug 10,6 γ/ml, die niedrigste 0,78 γ/ml. Der zunächst höhere mütterliche Blutspiegel bei intravenöser Gabe fiel rascher ab, während der Fetus einen verlangsamten Kurvenabfall zeigte, was die Autoren auf die mangelhafte fetale Ausscheidung zurückführen.
BLECHER et al. (1966) fanden bei Dosen von 4 mal tgl. 500 mg Nabelschnurblutwerte von 0,24 γ/ml - 2 γ/ml und Konzentrationen in der Amnionflüssigkeit von 0,42 γ/ml - 5,1 γ/ml. Die Nabelschnurblutwerte lagen immer unter denen in der Amnionflüssigkeit. Die Autoren betonen, daß bereits ein Fruchtwasserspiegel von 1,25 γ/ml ausreicht, um Strept. pyogenes und einige Stämme von Staph.pyogenes zu hemmen.

BRAY et al. (1966) verabreichten 500 mg Ampicillin in 200 ml 5 %-iger Dextrose. Die mütterliche Höchstkonzentration wurde unmittelbar nach der Injektion mit 26,5 γ/ml gemessen. Beim Fetus wurde die maximale Konzentration nach 1 h mit 6,6 γ/ml bestimmt. Abb. 9 zeigt den Vergleich zwischen mütterlicher und fetaler Konzentration im Blut und der Konzentration in der Amnionflüssigkeit. In der letzteren betrug die maximale Konzentration 8 h nach der Injektion 5,20 γ/ml.

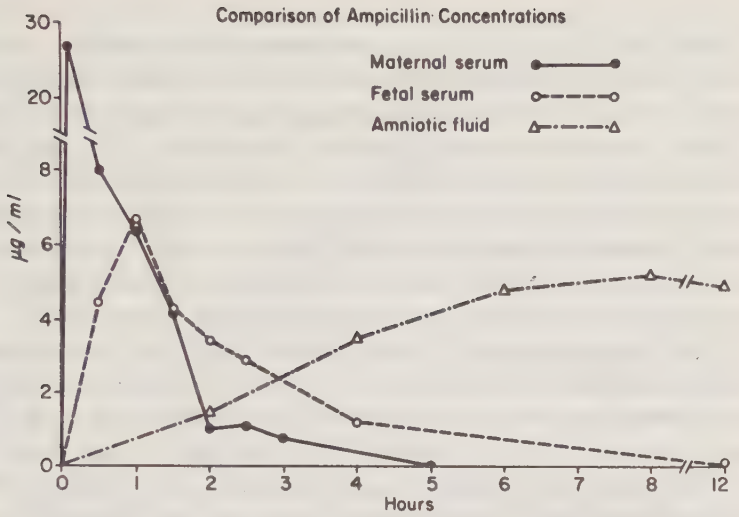


Abb. 9 Vergleich der Ampicillin-Konzentrationen im Serum von Mutter und Fetus und in der Amnionflüssigkeit nach intravenöser Anwendung bei der Mutter (BRAY et al., 1966).

RUBIN u. DVORNIK (1965) untersuchten G r i s e o f u l v i n auf seine Plazentardurchgängigkeit mit einer oralen Gesamtdosis von 500 mg. Es schien keine Beziehung zwischen den Blutspiegelwerten und dem Zeitintervall zwischen Anwendung und Entbindung zu bestehen. In der Amnionflüssigkeit wurde kein Griseofulvin festgestellt. Die Nabelschnurwerte lagen in den meisten Fällen unter den mütterlichen Werten.
Penicillin kann dank seiner Plazentardurchgängigkeit zu einem wirksamen Schutz für den Fetus z.B. gegen intrauterine Pneumonie (CHARLES, 1965) oder von der Mutter erworbene Syphilis (BAKER, 1960) werden.

B) Tetracycline: Allgemein führt die Verabreichung von Tetracyclinen im letzten Trimester nach MOYA (1966) zu Gelbfärbung des Zahnschmelzes und manchmal zu Störungen des Skelettwachstums, weil das Antibiotikum im fetalen Knochen abgelagert wird. Aus der Arbeit von v. KOBYLETZKI u. STRAUCH (1962 und 1964 a) ist zu entnehmen, daß D e m e t h y l -

chlortetracyclin (DMCT) 5 1/4 h nach Verabfolgung an die Mutter im kindlichen Blut erschien. Innerhalb von 48 h näherte sich der kindliche Wert dem mütterlichen bis auf 50 %. Dies bestätigt die Aussage von HOTTINGER (1963), wonach bei Streptomycin, Chloramphenicol und Tetracyclinen die fetale Blutkonzentration etwa die Hälfte der mütterlichen erreicht. Ins Fruchtwasser geht nachweisbares DMCT wahrscheinlich erst nach einer größeren Gesamtdosis als 300 - 1200 mg und längerer Behandlungsdauer über. Die Neugeborenen zeigten keine Beeinflussung durch DMCT.

C) Chloramphenicol: Nach WILSON (1962) sollten allgemein Arzneimittel, die zu Gelbsucht führen, bei der Schwangeren und Gebärenden vermieden werden. Dazu gehört auch Chloramphenicol. Nach MOYA (1966) wird beim Feten nach 70 min ein ebenso hoher Spiegel gefunden wie bei der Mutter. SCOTT u. WARNER (1950) verabreichten 12 Schwangeren 2 g und mehr Chloramphenicol per os. Außer in 2 Fällen fand sich die Substanz im Nabelschnurblut. Chloramphenicol kann zu einer Schädigung des Fetus führen und zwar zum Grau-Syndrom, weil die fetale Leber das Antibiotikum nicht ausreichend und zu langsam metabolisiert.

D) Verschiedene Antibiotika: Untersuchungen mit Erythromycin wurden von KIEFER et al. (1955) und mit Erythromycin-Estolat (PELS) von v. KOBYLETZKI u. STRAUCH (1964 b) veröffentlicht. PELS passiert die Plazenta stets bei einer über 12 Stunden dauernden Medikation in höherer Dosierung. Im Durchschnitt beträgt die Höhe des kindlichen Blutspiegels 7 - 10 % des mütterlichen. Ein Gleichgewicht wird innerhalb weniger Stunden nicht erreicht. In 3/4 der Fälle war PELS im Fruchtwasser nachweisbar. Die folgende Abbildung 10 erlaubt einen Vergleich der diaplazentaren Passage von PELS, Demethylchlortetracyclin und Chinin. Aus der Abbildung wird ersichtlich, daß PELS eine geringe und Chinin eine hohe diaplazentare Passage zeigt. Demethylchlortetracyclin liegt im Ausmaß dazwischen.

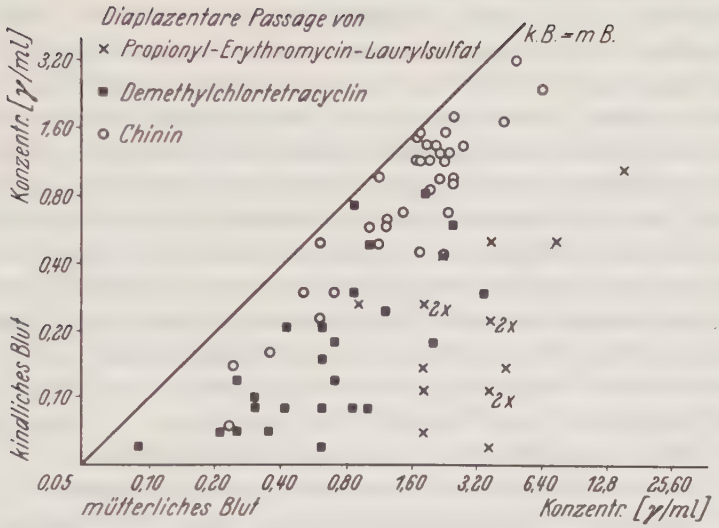


Abb. 10 Konzentrationsverhältnis unmittelbar nach der Geburt zwischen mütterlichem und kindlichem Blut nach verschieden langer Medikation von 3 Präparaten. Konzentrationsverhältnis mütterliches = kindliches Blut hervorgehoben (nach v. KOBYLETZKI u. STRAUCH 1964 b).

V. KOBYLETZKI (1967 a) untersuchte die Plazentardurchgängigkeit von G e n t a m y c i n (Refobacin) mit einer Dosis von je 40 mg intramuskulär. Das Pharmakon erschien 1/2 h nach Verabfolgung an die Mutter im kindlichen Kreislauf. Die kindliche Serumkonzentration, die meist erheblich unter der mütterlichen lag, ist signifikant von dieser abhängig. Daneben besteht auch eine Abhängigkeit von der Zeit. Die Maximalkonzentration beträgt im fetalen Serum 0,8 γ/ml, im Urin des Neugeborenen 9,59 γ/ml bei Müttern, denen Gentamycin mindestens 45 min vor der Geburt verabreicht wurde. Das Pharmakon wird nur glomerulär filtriert. Es fanden sich keine Auswirkungen auf das Kind.

c) Tuberkulostatika

BROMBERG et al. (1955) zeigten, daß I s o n i a c i d (Neoteben) den Fetus leicht erreicht. In 7 von 19 Fällen war die Konzentration im fetalen Kreislauf höher als im mütterlichen. Dabei werden beim Fetus Konzentrationsspiegel erreicht, die beim Erwachsenen therapeutische oder toxische Effekte haben. Dies ist von Wichtigkeit für seltene Fälle der tuberkulösen Streuung während der Schwangerschaft mit möglicher transplazentarer Erfassung des Fetus. Isoniacid ist in diesen Fällen für die intrauterine Bekämpfung der Infektion besser geeignet als Streptomycin, da letzteres in viel niedrigerer Konzentration die Plazenta passiert. Andererseits birgt die hohe Übertrittsmenge des Isoniacids die Möglichkeit der Toxizität für den Fetus in sich. Dies betrifft besonders das ZNS, sowie Leber und Nieren.
S t r e p t o m y c i n kann bei Langzeitbehandlung der Mutter ebenfalls zu kindlichen Schäden führen (SPITZBART, 1966).

d) Antimalariamittel

Über C h i n i n s. Seite 63.

ARIAS et al. (1963) untersuchten die Wirkung von C h l o r o q u i n auf die Glukuronidbildung in der Leber. Sie verabreichten 16 Frauen 50 mg/Woche 1 - 8 Wochen vor der Entbindung. Im Mittel betrug das Maximum an Serumtotalbilirubin bei den Kindern von behandelten Müttern 6,07 mg%, von nicht behandelten Müttern 6,60 mg%. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

e) Desinfektionsmittel für die Harnwege

N i t r o f u r a n t o i n (Furadantin) wurde auf seine Plazentardurchgängigkeit von BUZARD u. CONKLIN (1964), sowie von v. KOBYLETZKI u. ALTHAMMER (1967 b) untersucht. Es wurden von den erstgenannten Autoren 5 - 15 mg/kg h in die V. femoralis von Meerschweinchen injiziert. Eine Korrelation zwischen der fetalen Plasmakonzentration und den Konzentrationen im Urin und in der Amnionflüssigkeit war nicht festzustellen. V. KOBYLETZKI u. ALTHAMMER verabreichten 90 mg Nitrofurantoin

intramuskulär. Der Maximalwert im Serum der Mutter betrug 0,34 mg%, beim Kind 0,13 mg%. Im Harn des Neugeborenen wurde fast nichts gefunden. Das Pharmakon wird vom Fetus relativ schwer eliminiert. Es wird glomerulär filtriert und tubulär sezerniert. Beide Funktionen sind in der fetalen Niere nur unvollständig verwirklicht. Offenbar geschieht die Elimination über die Mutter. Der Verteilungsquotient ist von der Zeit abhängig. Er überschreitet nie den Wert 1,0.
F u r m e t h o n o l (Furaltadon) ist mehr undissoziert und lipoidlöslich als Nitrofurantion. Es überschreitet beim Meerschweinchen die Plazenta rascher als Nitrofurantoin (BUZARD u. CONKLIN, 1964).

6. Hormone

C o r t i s o n und H y d r o c o r t i s o n treten leicht durch die Plazenta (MIGEON et al. 1956). LOHMEYER (1961) berichtet über seine Tierversuche und einem Fall von zweijähriger Dauermedikation mit 15 - 20 mg D e x a m e t h a s o n pro Tag beim Menschen. Es ließ sich in allen Fällen keine Korrelation zwischen der Cortison-Therapie und Mißbildungen des Neugeborenen finden. Bei dem genannten Fall mit extremer Medikation waren allerdings ein geringes Geburtsgewicht und eine postpartale NNR - Insuffizienz zu verzeichnen, durch die eine erhöhte postpartale Morbidität und Mortalität besteht. Das geringe Gewicht könnte durch eine Wachstumshemmung in utero bedingt sein.
WARELL u. TAYLOR (1968) berichten über die Anwendung von P r e d n i s o l o n , einem Derivat des Hydrocortisons. 30 Frauen erhielten während der gesamten Schwangerschaft regelmäßig 2,5 - 30 mg Prednisolon. Von 34 Kindern waren 8 Totgeburten, 11 zeigten eine deutliche Gefährdung, die von den Autoren auf eine durch Prednisolon bedingte plazentare Insuffizienz und nicht auf eine Störung der fetalen NNR-Funktion zurückgeführt wird. Über die Auswirkungen der P r o g e s t e r o n - Therapie berichtet RUSSELL

(1968). Wegen habitueller Abortgefahr wurde Müttern vom 2. - 8. Monat wöchentlich 100 mg Progesteron verabreicht. Es wurde beobachtet, daß nicht nur weibliche Feten eine Maskulinisierung aufweisen, sondern es wurden 4 Fälle mit Penishypertrophie, Skrotumhyperplasie, geringfügiger Schambehaarung und ungewöhnlicher Muskelausbildung bei der Geburt beschrieben.

7. Verschiedenes

Der Durchtritt von A r s e n und W i s m u t bei antiluetischer Behandlung der Mutter wird von KRAUL u. BODNAR (1926) berichtet. Die Autoren nehmen an, daß die Stoffe aus dem mütterlichen und fetalen Blut gleich schnell eliminiert werden. Nach THOMSON et al. (1941) wurde bei den Untersuchungen mit Wismut die Höchstkonzentration im fetalen und mütterlichen Blut 1 - 2 Stunden nach der Applikation erreicht. Arsen rief keine fetalen Schädigungen hervor. NELSON et al. (1965) fanden einen Übertritt von S t r o n t i u m bei der Maus, SOLI (1920) und LOMHOLT (1928) von Q u e c k s i l b e r und PAULUS (1947) von T h a l l i u m . FISCHER u. PLUNGER (1965) berichten über eine E 605-Vergiftung einer graviden Frau, wobei im Fetus kein E 605 gefunden werden konnte. Zur Erhärtung der Behauptung, daß E 605 die Plazentarschranke nicht passiert, wurde ein gravides Meerschweinchen zuerst mit E 605 vergiftet und dann die Organe des Embryo auf P a r a t h i o n untersucht, von dem sich keine Spur feststellen ließ.

S t r e p t o k i n a s e wird in der Geburtshilfe als exogener Aktivator der Fibrinolyse für thromboembolische Komplikationen verwendet. PFEIFFER (1965) konnte bei Anwendung einer 10-fachen Dosis einen diaplazentaren Streptokinase-Effekt feststellen: 10 min nach der Injektion fanden sich im Blut der V. umbilicalis Zeichen der Fibrinolyse. LUDWIG (1966) benutzte ^{131}J markierte Streptokinase für seine Untersuchungen. In Abhängigkeit vom Versuchstier und von der Initialdosis fand sich ein Durchtritt von 0,1 ‰ - 10 ‰.

Bei hohen Anflutdosen (50-faches der üblichen klinischen Dosis) betrug dieser Wert 10 % innerhalb von 5 - 10 Minuten. Der Streptokinase - Antikörper findet sich im mütterlichen Plasma noch nach 14 Tagen, wird auf den Feten passiv übertragen und kann den mütterlichen Spiegel um das 1 - 2 fache übertreffen. Nach 10 - 16 Wochen beginnt der Abfall bei Mutter und Kind.
Für T r a s y l o l , einen Proteaseinhibitor mit dem Molekulargewicht 6500, konnte die Plazentarpassage nicht nachgewiesen werden. Es verschwindet schnell aus der mütterlichen Zirkulation, die Halbwertszeit beträgt 150 min (BELLER, 1966).
LENZ (1963) beschäftigte sich mit der Frage, ob durch Medikamenteneinnahme der Mutter eine Beeinflussung der Antigen-Eigenschaften der fetalen Blutkörperchen eintreten könnte. Der Autor hält diese Möglichkeit für extrem unwahrscheinlich.

8. Schutzimpfungen

Bei Pockenschutzimpfungen von Schwangeren kommt es nach der Erstimpfung zwischen dem 2. - 8. Tag zu einer Virämie. Danach beobachtete Fetopathien lassen vermuten, daß das Vakzinevirus in der Virämiephase die Plazentarschranke überwinden kann. Bei Wiederimpfungen kommt es nur bei etwa 10 % zu einer Virämie. Bei der Poliomyelitis-Impfung wurde keine Fruchtschädigung angegeben. Bei der Tollwutprophylaxe zeigte sich kein sicherer Zusammenhang zwischen aktiver Immunisierung und Fruchtschädigung. In 1 : 600 bis 1 : 12000 Fällen werden Impfkomplikationen angegeben (HOECHST, Therap. Notizen 1963/II).

VIII SCHLUSSFOLGERUNGEN UND DISKUSSION

Wenn im folgenden Kapitel einige Schlüsse aus der vorangehenden Zusammenstellung gezogen werden, so sind sie - dies sei ausdrücklich gesagt - weitgehend hypothetischer Natur. Sie basieren auf unzureichenden Ergebnissen und sehr wechselnden Methoden, wie Tabelle XIV hinreichend deutlich macht (vgl. auch Kap. V e).

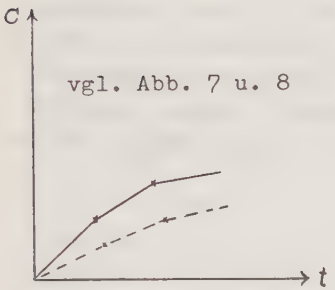
Insbesondere sind

a) die Dosierungen verschieden,
b) ist der Verabreichungsmodus unterschiedlich,
c) ist der fetale Blutspiegel in Abhängigkeit von der Zeit bei einem einzigen Individuum nicht im ganzen Verlauf darzustellen, weil die Messung stets nur einmal, und zwar zum Zeitpunkt der Geburt, möglich ist,
d) ist der fetale Blutspiegel z.Zt. der Geburt wegen der nicht mehr vollständigen Plazentarfunktion unzuverlässig,
e) ist die Zeitangabe zwischen Verabreichung und Messung nicht immer vorhanden,
f) sind die Analysenmethoden sehr unterschiedlich zu bewerten,
g) ist die Zahl der Fälle z.T. zu gering,
h) hätten im Idealfall Plazenta- wie Fetusgewebe und Amnionflüssigkeit stets mit analysiert werden müssen.

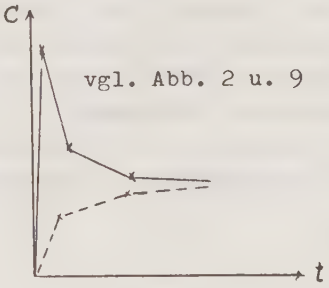
Trotz dieser Mängel sind Folgerungen möglich und berechtigt. Sie stellen als Hypothese wieder Anforderungen an die Methoden und die Untersuchungen neuer Substrate. Einige praktische Hinweise sollen sich anschließen.

1. Blutspiegelkurven bei Mutter und Fetus in Abhängigkeit zur Zeit und ihre Beeinflussung durch spezifische Faktoren.

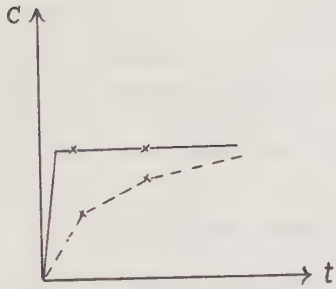
Bei der Betrachtung der Blutspiegelkurven sind einige grundsätzliche Unterschiede zu beachten:
a) Zunächst ist die Weise, wie ein Medikament der Mutter verabreicht wird, von Bedeutung: je nachdem, ob oral bzw. i.m., ob i.v. oder ob per inhalationem, steigt der mütterliche Blutspiegel allmählich an oder beginnt praktisch mit seinem Maximum oder hält sich nach sehr schnellem Anstieg auf einem bestimmten Niveau. Die Kurven sehen schematisiert entsprechend aus:



i.m.
oral



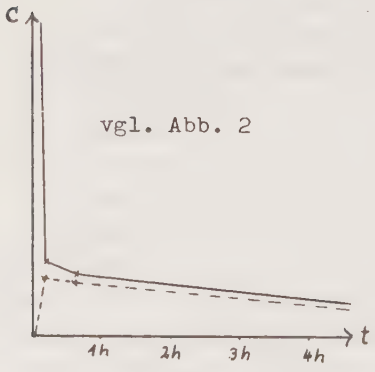
i.v.



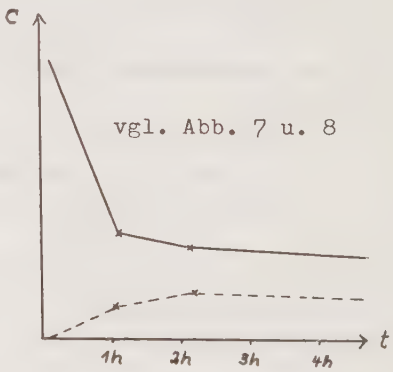
per inhalationem
Infusion

——— Mutter
- - - - Fetus
C = Konzentration
t = Zeit

Diese drei Typen haben bei gleicher Dosis für den Verteilungsquotienten Q die folgende Bedeutung:
Bei oraler (i.m.) Medikation folgt der fetale Blutspiegel dem mütterlichen je nach Leichtigkeit der Plazentarpassage entsprechend schnell (oder langsam) nach, wird aber niedriger liegen, d.h. $Q < 1$. Bei i.v.-Gabe läßt der anfänglich hohe mütterliche Blutspiegel den fetalen stärker ansteigen, sodaß der fetale dem mütterlichen viel näher kommt als bei oraler Verabreichung: Q liegt näher bei 1 oder $Q = 1$.
Q kann sogar größer als 1 sein, wenn die Elimination aus dem mütterlichen Blut sehr schnell erfolgt. Als Beispiel kann die orale und i.v.-Gabe von Diazepam bei den Arbeiten von POLLAK u. CLOTTEN (1964) und DE SILVA et al. (1964) gelten (Q= 0,48 p.o., Q= 0,98 i.v.).
b) Das Verhältnis der Blutspiegelkurven in ihrem Gesamtverlauf zueinander bestimmt die Plazentargängigkeit eines Medikamentes. Hier lassen sich in etwa zwei große Gruppen unterscheiden: Medikamente, die die Plazenta relativ schnell, und solche, die sie langsamer passieren. Ihnen entsprechen zwei Kurvenbilder (schematisch):



Schnelle Passage



Langsame Passage

——— Mutter

- - - - Fetus

C = Konzentration

t = Zeit

Zur Gruppe der schnell passierenden Medikamente seien die gerechnet, bei denen sich fetaler und mütterlicher Blutspiegel während der ersten 30 min auf ein konstantes Verhältnis zueinander einpendeln.
Zu ihnen gehören:

Medikament	Quotient	Gleichgewicht err. nach
Pethidin	0,77	
Chloralhydrat	1	15'
Barbital	0,8 - 0,9	3 - 4'
Pentobarbital	0,65	2 - 3'
Secobarbital	0,5 - 0,7	2 - 3'
Thiopental	1	30 - 60'
Äther		8 - 9'
Cyclopropan	0,6 - 0,8	15 - 20'
Halothan	0,8	> 9'
Methoxyfluran	0,5 - 0,7	
Stickoxydul	0,6	
Trichloräthylen	1	6' (Tiervers.)
Hydroxydion	0,8	> 20'
Diazepam	0,98	5'
Promethazin		12'
Antipyrin	0,99	
Alkohol	0,8 (0,66)	40'
Isoniacid	0,7	

In der Mehrzahl handelt es sich also um lipophile Stoffe (vgl. Kap. III, 2 c).

Zur zweiten Gruppe mit langsamer Passage gehören:

Medikament	Quotient	Gleichgewicht err. nach
Paraldehyd	0,9	Stunden
Phenylbutazon	0,4	
Oxyphenbutazon	0,1 - 0,8	
Chinin	0,61	
Albucid	0,5	
Sulfapyridin	0,79	
p-Amino-phenyl-sulfamid	0,6	3 h
Madribon	0,58 - 0,6	
Penicillin	0,25 - 0,75	
Procain-Penicillin	0,6	
Ampicillin	0,99	1 h
Griseofulvin	0,7	2 h
Chloramphenicol	0,6 - 0,9	
DMCT	0,5	nicht innerhalb
Erythromycin	0,1	weniger Stunden
Gentamycin	0,2	
Streptomycin	0,1 - 0,4	
Nitrofurantoin	0,56	
Bishydroxycumarin	0,8	
Cortison	0,5 - 0,2	
Wismutpräparate	1	
Succinylcholin	0,6	

MOYA u. KVISSELGAARD (1961) stellten fest, daß Succinylcholin schon nach 3 1/2 min sein Maximum im fetalen Blut erreicht hatte, dennoch gehört es mit zur Gruppe der langsam diffundierenden Stoffe. Denn erstens handelt es sich um eine stark dissoziierte Substanz und zweitens wurde hier eine Überdosis verabreicht (vgl. Kap. V c). Zu diskutieren wäre auch, daß bei dem sehr schnellen Abbau von Succinyl-

cholin im Gewebe eine plazentare Hydrolysierung hinzukommt, sodaß ein Übertritt nur bei Überdosierung eintritt, die Passage dann aber schnell ihr Maximum erreicht, da der Konzentrationsgradient sehr hoch ist.

Es liegt nahe, bei den Substanzen der ersten Gruppe aufgrund ihrer schnelleren Plazentarpassage eine höhere Angleichung von fetalem und mütterlichem Blutspiegel, also ein Q, das nahe bei 1 liegt, anzunehmen - von Verabreichungsmodus und Eliminationsgeschwindigkeit einmal abgesehen. Umgekehrt wären kleinere Q-Werte bei Gruppe zwei zu erwarten. Die Durchsicht der aufgeführten Medikamente bestätigt dies. Man könnte eine Grenze bei Q = 0,7 ziehen.
In der ersten Gruppe unterschreitet Q nur bei Stickoxydul mit 0,6 diesen Grenzwert. Vielleicht liegt hier eine stärkere Speicherung im fetalen Gewebe vor. Auch Alkohol gehört hierher, obwohl OLOW (1923) die Einstellung eines Gleichgewichts zwischen den Blutspiegeln erst nach etwa 40 min angibt. Doch dürfte das Ergebnis von BELINKOFF u. HALL (1950): nach wenigen Minuten Q = 0,8 trotz des unter a) erwähnten Effektes der i.v.-Gabe auf eine schnelle Plazentarpassage hinweisen. Leider geben CHAPMAN u. WILLIAMS (1951) bei ihrer Infusion keine Zeit für den Quotienten 0,66 an.

Bei Pethidin liegt den Messungen von CRAWFORD u. RUDOWSKY (1965) zufolge der fetale Blutspiegel schon nach 2 min bei seinem Maximum mit einem Q~3; ob bei einer Messung während der Geburt für den Zeitraum von 2 min ein exakter Q-Wert zu ermitteln ist, bleibt fraglich. Wahrscheinlicher ist der Quotient 0,77 aus den Messungen von APGAR et al. (1952) nach größeren Zeitabständen (100 - 120 min). Auch das Tuberkulostatikum Isoniacid dürfte leicht die Plazenta passieren, zu ersehen aus dem Mittelwert von Q = 0,73 aus 19 Messungen von BROMBERG et al. (1955) nach Zeitabständen zwischen 15 min und 4h, zumal 7 Messungen davon ein Q > 1 aufweisen.

In der zweiten Gruppe fallen Paraldehyd, Sulfapyridin und Dicumarol mit einem höheren Q als 0,7 auf. Bei allen dreien liegen gar keine oder nur ungefähre Zeitangaben (Paraldehyd) vor, sodaß die Ergebnisse nicht sicher zu interpretieren sind.

Man kann also - unter bestimmten Bedingungen - sagen, daß Q ein allgemeiner Indikator für die Plazentarpassage ist.

c) Betrachtet man den Gesamtverlauf der Blutspiegelkurven in Abhängigkeit von der Zeit - soweit sie aus den Ergebnissen zu entnehmen sind -, so fällt auf, daß bei einer Anzahl von Kurven der Quotient Q bis zur völligen Elimination immer < 1 bleibt; so bei Secobarbital (s. Abb. 2), Phenylbutazon, Antipyrin (Abb. 5 : Darstellung von Q bis zu 30 min), Chinin (Abb. 6 : v. KOBYLETZKI u. SCHMIDT, 1963, bestimmen sogar eine kürzere Halbwertszeit im fetalen Blut), Madribon, Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracyclin, Erythromycin-Estolat (vgl. Abb. 10), Furadantin.
Geht man davon aus, daß Medikamente die Plazenta, wie oben gesagt wurde, nur auf dem Wege der Diffusion (ohne besondere Transportmechanismen etc.) passieren, so müßte man laut dem Fick'schen Diffusionsgesetz erwarten, daß zu Beginn einer Medikation der fetale Blutspiegel dem mütterlichen nachfolgt ($Q < 1$), ihn erreicht ($Q = 1$) und, wenn der mütterliche Spiegel wieder abfällt, diesen überschreitet, sodaß eine Rückdiffusion des Medikaments möglich ist ($Q > 1$). Dies zeigt z.B. Abb. 9 mit der Kurve von Ampicillin (BRAY et al., 1966; ebenso WEINGÄRTNER et al. 1968), ähnlich auch Procain-Penicillin nach 6 Stunden. Ein $Q > 1$, wenigstens zeitweise, zeigen: Isoniacid (ein Teil der Fälle), Diazepam (bis zu 4 h; vgl. Abb. 3), Äther und Trichloräthylen. Für Äther gab DOTZAUER (1950) Q-Werte über 1 an, SMITH u. BARKER (1942) fanden dagegen ein Q von 0,96.

Die naheliegendste Erklärung für die Abweichung vom Fick'schen Gesetz gibt der fetale Stoffwechsel. Fast ausnahmslos wurden die hier wiedergegebenen Untersuchungen bei reifen Feten,

während oder nach der Geburt gemacht. Trotz relativer Leberunreife besitzen sie eigene Entgiftungsmechanismen (Metabolite daraus sind allerdings bei den vorliegenden Medikamenten durchweg nicht untersucht worden). Die Plazenta verschafft mit ihrer Verzögerung des Durchtritts diesen Mechanismen genügend Spielraum, sodaß die fetale Elimination der mütterlichen vorauseilen kann.
Eine weitere Erklärung für das stete Zurückbleiben des fetalen Blutspiegels hinter dem mütterlichen gäbe die Proteinbindung vieler Medikamente. Sie verringert den Konzentrationsgradienten, der für die Plazentarpassage verantwortlich ist durch Verminderung des diffusiblen Teils des Medikamentes im mütterlichen Blut. Da bei den allermeisten vorliegenden Messungen bei der Mutter stets die Totalkonzentration gemessen wurde, läge Q nur scheinbar stets unter 1 . Es fehlen dazu aber entsprechende Untersuchungen. Weitere Schlüsse, etwa über aktive plazentare Faktoren, verlangen eingehendere Untersuchungen. Es bleibt die Frage nach Ampicillin und Procain-Penicillin. Ob eine mangelhafte fetale Eliminierung bei Ampicillin, wie WEINGÄRTNER et al. (1968) sie annehmen, die Ursache für den Kurvenverlauf sein kann, wird widerlegt damit, daß offensichtlich eine gute Sekretion in das Fruchtwasser vorliegt (s. Kap. VII, b). Das Fruchtwasser wird vom Feten wieder aufgenommen und nimmt am fetalen Zirkulationssystem teil; wenn aber durch diesen Zirkel $Q > 1$ bliebe, dann dürfte nicht das Maximum der Konzentration im Fruchtwasser mit dem völligen Verschwinden von Ampicillin aus dem fetalen Blut zusammenfallen (so die Kurve Abb. 9). Auch hier können nur neue Untersuchungen weiterhelfen.
d) Einige besondere Faktoren, die die Blutspiegelkurven von Medikamenten beeinflussen, sind:

aa) Die oben genannte Sezernierung durch die fetalen Nieren in das Fruchtwasser. Außer bei Ampicillin ist sie bei DMCT (unter hoher Dosierung) und bei 75 % der Untersuchungen

von Erythromycin festgestellt worden. Bei Griseofulvin und Furadantin waren die Ergebnisse aber negativ. Weitere Untersuchungen werden in der Literatur nicht erwähnt. Wann die Elimination auftritt, läßt sich aus den wenigen vorliegenden Fällen nicht ableiten. Sicher aber erst, wenn die fetalen Nieren eine genügende Reife erlangt haben. Einfluß auf den fetalen Blutspiegel hat sie nur zum Zeitpunkt der Geburt, wenn das Fruchtwasser - als ein quasi Urin - abgeht und nicht mehr dem fetalen Kreislauf angeschlossen ist.

bb) Weiterhin: eine verstärkte Speicherung in mütterlichen und fetalen Geweben. Vielleicht lassen sich die sonderbaren Kurven bei Diazepam (s. Kap. VII, f; Abb. 3) mit einer höheren Speicherung im mütterlichen als im fetalen Gewebe erklären, die nach 10 Stunden durch Rückgabe des gespeicherten Valiums in die mütterliche Blutbahn die mütterliche Blutspiegelkurve wieder ansteigen läßt, der die fetale nachfolgt. Ob sich von daher allerdings die großen Konzentrationsunterschiede verstehen lassen, ist zu bezweifeln.
Daß bei Trichloräthylen $Q > 1$ ist, erklärt FREY (1962) mit einer Speicherung in den fetalen Erythrozytenmembranen, wobei die größere fetale Erythrozytenzahl das Überwiegen der fetalen Konzentration begründet. Der auffällige Konzentrationsunterschied zwischen Nabelarterie und -vene wird bei Äther durch eine schnelle und starke Speicherung im fetalen Gewebe begründet, bei Succinylcholin durch einen schnellen Abbau im fetalen Gewebe.

cc) Auch Speicherung oder Abbau in der Plazenta spielen eine Rolle: HOTTINGER (1963) fand eine Anreicherung von Digitalis im plazentaren Gewebe. Die Feststellung von KOBYLETZKI u. STRAUCH (1964), daß bei hoher Dosierung von DMCT der Quotient Q von normalerweise 0,3 - 0,4 auf 0,8 anstieg, könnte auf eine plazentare Speicherung hinweisen, nach deren Sättigung durch hohe Dosen der plazentare Übertritt ungehinderter verläuft.
ENGLD et al. (1967) fanden bei markiertem D-Tubocurarin eine etwa 10 mal höhere Konzentration in der Plazenta von

Kaninchenfeten als im fetalen Gewebe selbst. Ein plazentarer Abbau liegt vor allem bei Medikation physiologischer Substrate oder verwandter Stoffe vor, so bei Noradrenalin und Succinylcholin (hier aber auch Hemmung wegen des hohen Dissoziationsgrades), aber auch bei Procain, das im Organismus allgemein sehr schnell durch Esterasen hydrolysiert wird.

dd) Wie weit die Proteinbindung eines Medikamentes im mütterlichen Blut ihren verringernden Einfluß auf den diaplazentaren Konzentrationsgradienten in Wirklichkeit ausübt (s. Kap. III, 2c, dd), muß bei der geringen Anzahl der Untersuchungen, die sich damit beschäftigen, dahingestellt bleiben.

Vorbedingung für einen solchen Einfluß ist, daß auf fetaler Seite Plasmaproteine nicht oder nicht in dem Maße und mit einer solchen Bindungskapazität zur Verfügung stehen wie auf der mütterlichen. Erst dann kann es nach Messung der Totalkonzentrationen auf beiden Seiten bei der Mutter zu einem hohen Vergleichswert kommen, da beim Fetus gebundene Mengen des Medikamentes fehlen, d.h. dann kann der Verteilungsquotient Q zu klein ausfallen. KAUFMANN (1963) spricht in seiner Arbeit von einer beschränkten Transportfunktion des fetalen Plasmaproteinkörpers, der gegenüber sich Pharmaka und Bilirubin kompetitiv verhalten mit der möglichen Gefahr eines Kernikterus (Beispiel Sulfonamide). MACK (1955) und GITLIN et al. (1964) messen dagegen gleiche Albuminkonzentrationen bei Mutter und Kind, wobei nicht zu verstehen ist, warum dann auf fetaler Seite eine verminderte Transportfunktion vorliegen soll. Wahrscheinlich meint Kaufmann die Überforderung des Proteintransportsystems beim Neugeborenen durch den vermehrten Anfall von Bilirubin durch Abbau des HbF bei Reduzierung der fetalen physiologischen Polyglobulie zugleich mit der noch ungenügenden Glukuronisierungsleistung der Leber (was Bilirubin und Pharmakon zugleich betrifft).

Zur richtigen Beantwortung dieser Frage bedarf es also

weiterer Untersuchungen. SPITZBART (1966) hat bei seinen Messungen zwischen freiem und totalem Sulfonamid unterschieden. Er erhielt zwei Q-Werte, bei denen der des freien nur minimal unter dem des totalen Sulfonamids lag (0,58 bzw. 0,60). Dieses Ergebnis schließt zumindest eine weitgehende Unfähigkeit des fetalen Transportsystems aus.

ee) Der Vollständigkeit halber seien noch diejenigen Stoffe erwähnt, die offensichtlich die Plazenta gar nicht passieren: so der Proteinaseninhibitor Trasylol als Proteinfraktion und Heparin als Polysaccharid wegen ihres Molekulargewichtes von 6500 und 17000 (vgl. Kap. III, 3 a). Dazu - wohl wegen der kurzen Wirkungsdauer - Parathion (E 605). Damit ist schon das nächste Thema "Schutzfunktion der Plazenta" berührt.

2. Die Schutzfunktion der Plazenta und der Quotient Q

Will man im Rahmen der vorgelegten Arbeiten etwas über die Schutzfunktion der Plazenta im allgemeinen sagen, so muß zunächst bekräftigt werden, was schon in Kap. V vorweggeschickt wurde: Die Plazenta läßt - abgesehen von wenigen charakteristischen Ausnahmen, s.o. - grundsätzlich Pharmaka und andere Stoffe diffundieren. Sie vermag nicht "Fremdsubstanzen" zu identifizieren und zu blockieren. In erster Linie ist sie also kein Schutz- sondern ein Vermittlungsorgan (vgl. die Bemerkung von GINSBURG u. JAECOCK, 1968, daß die Plazenta nicht das Äquivalent der Leber sei).
Als Vermittlungsorgan gibt sie aber auch einen gewissen Schutz, wozu sie durch ihre Enzymausstattung in der Lage ist (vgl. Kap. III). Es wurde z.B. kein Medikament gefunden, das etwa eine "erleichterte Diffusion" oder gar einen "aktiven Transport" erfahren hätte. Nur Stoffe, die aufgrund lipophiler oder anderer Eigenschaften zelluläre Membranen leicht passieren, diffundieren schnell durch die Plazenta, alle anderen nur verzögert. Speicherung und Metabolisierung kommen in geringem Umfang hinzu (müßten aber noch systematischer

untersucht werden), sodaß durchaus von einem Schutz durch die Plazenta gesprochen werden kann.
Ein Maßstab für die Schutzfunktion ist der Quotient Q. Zwar üben Verabreichungsmodus und Eliminationsgeschwindigkeit einen Einfluß auf ihn aus (s.o.), trotzdem kann er als qualitativer und - in bestimmtem Rahmen - auch als quantitativer Indikator für die plazentare Passage und damit den plazentaren Schutz gelten. Vor allem darin, daß Q im gesamten Verlauf der Blutspiegelkurven vieler Medikamente unter 1 bleibt, zeigt sich, daß die Plazenta den fetalen Organismus gegen eine massive Überschwemmung durch eine Fremdsubstanz zu decken vermag und dem fetalen Abbau ein Schritthalten mit dem mütterlichen ermöglicht. Gerichtsmedizinisch läßt sich daraus der interessante Schluß ziehen, daß bei einer Vergiftung ein Fetus schon abgestorben sein muß, während die Mutter noch lebte, wenn die fetale Konzentration des Giftstoffes die mütterliche deutlich übersteigt.

3. Auswirkungen einzelner Medikamente auf den fetalen Organismus

Was den Praktiker oder Kliniker unter dem Gesichtspunkt der Plazentarpassage am meisten interessiert, ist: Welche Substanzen bzw. Medikamente wirken toxisch, in welcher Dosis und zu welchem Zeitpunkt. Darauf sei, im Rahmen der bearbeiteten Literatur, in diesem dritten Punkt eingegangen.

Todesfälle werden von HARNACK (1967) nach Hochdruckbehandlung mit Reserpin bei Toxikose berichtet. WARELL u. TAYLOR (1968) zählen 8 Totgeburten (von 34 Kindern; weitere 11 zeigten Gefährdung) bei Dauermedikation von Prednisolon; der Grund sei eine plazentare Insuffizienz. Bei Morphinistinnen kann es zu Totgeburten, zumindest zu Entziehungssyndromen der Neugeborenen kommen. Interessant ist der Fall bei E 605-Vergiftung (FISCHER u. PLUNGER, 1965): Das Gift wird offensichtlich in der Plazenta länger aufgehalten als die tödliche Wirkungszeit beträgt, oder aber die Plazenta

wird funktionsuntüchtig gemacht, sodaß sich beim Fetus kein Gift nachweisen läßt. Dies basiert jedoch auf reiner Vermutung. Auf jeden Fall ist der Schluß in der Gerichtsmedizin von Bedeutung, daß der Fetus vor der Gifteinnahme der Mutter gestorben sein muß, wenn das Gift im fetalen Organismus nicht nachzuweisen war (KRAUL u. BODNAR, 1926). Das Gegenteil: höhere Giftkonzentration im fetalen Organismus als im mütterlichen, haben wir oben schon erwähnt (vgl. BREITENECKER, 1940; MARTLAND u. MARTLAND, 1950; SCHMIDT, 1964).

Die Frage nach der Toxizität eines Medikamentes wird sich vor allem im Bereich einer Dauerbehandlung stellen. Dies betrifft auch und besonders das erste und zweite Trimenon der Schwangerschaft, also die Zeit der Organinduktion und -bildung. Die Thalidomidauswirkungen haben diese Frage besonders akut gemacht. Leider liegen nicht viele Untersuchungen zu länger verabreichten Medikamenten vor und wenn, dann zumeist zu solchen, die in den letzten Wochen vor der Geburt gegeben wurden. Denn aus evidenten Gründen kann man das Ausmaß der Plazentarpassage nicht vor der Geburt messen, es sei denn bei Gelegenheit einer Interruptio. Auch den evtl. toxischen Einfluß eines Medikamentes auf einen Feten kann man bei der Geburt nur indirekt feststellen, da nach der Medikation genügend weitere Faktoren die Schädigung hätten herbeiführen können (vgl. die Schwierigkeit, im Thalidomidprozess einen Beweis zu führen).

In Dauermedikation wurden untersucht:

Prednisolon und Dexamethason(ganze Schwangerschaft), Progesteron (2. - 8. Monat), Chinin (46. - 48. Tag zur Abortauslösung), Mesantoin (ab 5. Monat), Digitoxin (bis zur Interruptio; das Ergebnis OKITA's (1956) zeigt, daß auch bei niedrigem fetalem Blutspiegel hohe Konzentrationen in einzelnen fetalen Organen vorkommen können), Dicumarol (in den letzten 12 Wochen), Chloroquin (in den letzten 8 Wochen) und Morphin (Morphinistinnen), sowie der Dauerkonsum von Nikotin und Coffein.

Schwere Schädigungen traten auf bei den Cortisonen (Untergewicht, Gefährdung, Todesfälle), bei Mesantoin (Granulozytopenie), bei Morphin (Entziehungssyndrome, Todesfälle), Progesteron (genitale Hyper- bzw. Hypoplasien). Vermutet werden Schädigungen bei: Dicumarol (retroplazentare Hämorrhagien, hämorrhagische Diathesen, kompetitive Hemmung der Vitamin K - Funktion. Keine Schädigungen wurden beobachtet bei Chinin (abgesehen von dem Fall nach toxischer Dosierung mit Zwerchfell- und Ventrikelseptumdefekt), bei Digitoxin, Chloroquin, Coffein und Nikotin (wenn man eine höhere Frühgeburtenziffer bzw. geringeres Geburtengewicht bei Nikotin nicht für bedenklich hält), obwohl die Pharmaka und Genußmittel toxische Wirkungen bei Erwachsenen haben können.

Für die vielen anderen Medikamente, die über eine kürzere oder längere Zeit, manchmal fast gewohnheitsmäßig, genommen werden, wie Hypnotika, Analgetika, Antipyretika, Antiemetika, Antibiotika, Chemotherapeutika etc. gab es leider nur Ergebnisse nach Einzeldosierung direkt vor der Geburt. Bei diesen Einzeluntersuchungen zeigten sich Schädigungen bei Neugeborenen nach: Chloroform (Leberveränderungen), Methoxyfluran (Depression), Tribromäthylalkohol (Dämpfung bis zu mehreren Tagen), Reserpin (Obstruktion der Respiration durch vermehrte Schleimbildung: Ausfall des Sympathikus, Zyanose), Hexamethoniumbromid(paralytischer Ileus), Phenacetin (Wachstumsstörung durch Met-Hb-Bildung), Chloramphenicol (Grau-Syndrom), Tetracycline (Knochen- und Zahnentwicklungsstörungen).
Weniger direkt pathologische Folgen hatte die Gabe von Noradrenalin (vasokonstriktorische Wirkung am fetalen Herzen), Atropin (Wirkung wie beim Erwachsenen), Stickoxydul (Erhöhung des pCO_2, Senkung des pH im fetalen Kreislauf), Pethidin (Senkung des pO_2 auf fetaler Seite, Sulfonamiden (Ikterus praecox möglich).
Alle diese Medikamente gehören den verschiedensten Gruppen an, und es ist zu fragen, ob ihnen verwandte Substanzen

nicht ähnliche Wirkungen haben. Bei den restlichen in dieser Arbeit behandelten Pharmaka wurde von keinem schädigenden Einfluß auf den Fetus berichtet; jedoch ist zu vermuten, daß Medikamente, die bei Erwachsenen ernstere Nebenwirkungen hervorrufen können, ein ähnliches Risiko dem Fetus gegenüber aufweisen.
Dazu gehören: Lignocain (das im fetalen Organismus wegen der unvollkommeneren Blut-Hirn-Schranke in schon geringerer Konzentration toxisch ist als bei der Mutter), Barbitale (nahe dem fetalen Atemzentrum doppelte Konzentration wie in der Hirnrinde), -HO-Buttersäure (Depression), Chlorpromazin (cholestatische Hepatose; vgl. zwar Tab. X, dabei denke man jedoch an die verlängerte Eliminationszeit beim Neugeborenen: bis zu 70 Stunden), Streptomycin (Schädigungen des VIII. Hirnnerven).
So wenig von Schädigungen bei Einzeldosierung von Barbituraten berichtet wurde, so ist doch ebensolche Vorsicht bei ihrer Dauereinnahme geboten; das gleiche gilt für Antipyretika. Der kumulative Effekt bei allen Medikamenten, die im mütterlichen und fetalen Organismus leicht gespeichert und langsam ausgeschieden werden - neben Barbituraten z.B. auch Diazepam - sollte mit einkalkuliert werden.

Einige besondere Bemerkungen seien noch zur Frage: schnelles oder langsames Abnabeln gemacht. Hier ist die Kenntnis der Übertrittsgeschwindigkeit von großem Wert. Bei einer Narkose z.B. mit Thiopental hat schnelles Abnabeln keinen Sinn, da das Narkotikum binnen Sekunden die Plazenta passiert. Umgekehrt: man sollte die Abnabelung verzögern, damit das scheineliminierte, im fetalen Gewebe gespeicherte Thiopental möglichst lange über die Mutter eliminiert und nicht dem Organismus des Neugeborenen aufgelastet wird.
Das gleiche gilt für Äther. Eine andere Frage ist, ob Eile während einer Narkose not tut, damit das Kind nicht zu lange einer hohen Dauerkonzentration des Narkotikums ausgesetzt ist. Es sei hier auch noch daran erinnert, daß der fetale

Blutspiegel bei Diazepam in den ersten 2 Stunden deutlich über dem mütterlichen gefunden wurde. Bei Medikamenten mit langer Eliminationszeit bei Mutter und Fetus kann man mit der Variierung der Abnabelungszeit nichts erreichen. Hier kommt es auf den Zeitpunkt der Verabreichung an: Substanzen mit schneller Plazentarpassage wie Pethidin und Chlorpromazin sollten, wenn schon mit der Zeit manipuliert wird, entsprechend früher gegeben werden. Substanzen mit langsamer Plazentarpassage können entsprechend kurz vor der Geburt verabreicht werden, sofern es sich nicht um eine längere Behandlung handelt; so z.B. Sulfonamide, Penicillin, Chloramphenicol, Furadantin. Gentamycin ist beim Neugeborenen gut harngängig, sodaß die Zeit hier weniger zu beachten ist.
Es gibt natürlich auch Fälle, wo eine ausreichend hohe Konzentration eines Medikamentes beim Fetus und auch beim Neugeborenen indiziert und erwünscht ist, so z.B. bei intrauterinen Infektionen wie intrauteriner Pneumonie, Tuberkulose, Syphilis, Listeriose. In diesem Falle sind Penicilline genügend plazentagängig (vgl. Kap. VII, b). Isoniacid ist bei Tbc dem Streptomycin vorzuziehen. Mit einer entsprechenden Medikation vor der Geburt kann man dem Neugeborenen eine ausreichende Menge des Medikamentes mitgeben. Einen positiven Einfluß auf die O_2-Sättigung des fetalen Blutes hat eine Verabreichung von Micoren an die Mutter. TOSETTI et al. (1963) fanden eine Verdoppelung der Sauerstoffsättigung (vgl. Tab. XVIII).

4. Methodische Bemerkungen

In den vorhergehenden Kapiteln ist deutlich die Vielfalt und Divergenz der Methoden beschrieben worden. Sie ist ein Haupthindernis, eine statistisch zuverlässigere Grundlage bei der ohnehin geringen Zahl an Untersuchungen zu gewinnen. Darum müßten nach Möglichkeit die Bedingungen standardisiert wer-

den: vor allem die Dosierung, die Zeitmessung, Modus der Blutentnahme beim Fetus (ob aus Nabelvene oder -arterie z.B.) und die Analysenmethoden.
Ein Weiteres wäre, wenn der Metabolismus eines Medikamentes bekannt ist, die Metabolite mitzumessen, besonders dann, wenn toxische Auswirkungen gerade von den Metaboliten ausgehen (z.B. Phenetidin bei Phenacetin).
Ferner wäre zu wünschen, daß stets Plazentagewebe und Amnionflüssigkeit mituntersucht wird, um Speicher- bzw. Umbauvorgänge zu erfassen.

IX ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf zahlreiche neue und ältere Publikationen über die Plazentarpassage von physiologischen Stoffen und besonders von Arzneimitteln und Fremdsubstanzen.
Die genaue Kenntnis der morphologischen, physikalischen und chemischen Gegebenheiten in der Plazenta, der Besonderheiten des fetalen Organismus in bezug auf den Arzneimittelmetabolismus, der Zusammenhänge zwischen Wirkung, Menge, Anwendungszeitpunkt bei an Schwangere verabreichten Mitteln sowie der Korrelation zwischen den Blutkonzentrationen sind für die Sicherheit der Arzneitherapie während der Schwangerschaft und unter der Geburt von größter Bedeutung.
Die quantitativen Ergebnisse über 58 verschiedene Arzneimittel und Fremdsubstanzen aus insgesamt 95 Einzelpublikationen wurden zusammengetragen und tabellarisch erfaßt, um eventuelle Gesetzmäßigkeiten herauszufinden. Eine Reihe weiterer qualitativer Ergebnisse werden in einem allgemeinen Überblick berücksichtigt.

X LITERATUR

1. ADAMSONS, K. jr.: Der diaplazentare Stoffaustausch. In: Die Übergangsstörungen des Neugeborenen und die Bekämpfung der perinatalen Mortalität. Hrsg. von H. EWERBECK u. V.FRIEDBERG (Symposion). Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1965.

2. AHERNE, W. and M.S. DUNNILL: Morphometrie of the human placenta. Brit. med. Bull 22, 5 (1966).

3. APGAR, V., J.J. BURNS, B.B. BRODIE, and E.M. PAPPER: Transmission of meperidine across the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 64, 1368 (1952).

4. APGAR, V., D.A. HOLIDAY, L.S. JAMES, C.E. PRINCE, I.M. WEISBROT, and J. WEISS: comparison of regional and general anesthesia in obstetrics, with special reference to transmission of cyclopropane across the placenta. J. Amer. med. Ass. 165, 2155 (1957).

5. ARESIN, N.: Arzneimittelwirkung in der Schwangerschaft und unter der Geburt. In: Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Säuglingsperiode. Symposion. Wiss. Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale) 1966/21 (R1).

6. ARIAS, J.M., L. GARTNER, M. FURMAN, and S. WOLFSON: Effect of several drugs and chemicals on hepatic glucuronide formation in newborn rats. Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 112, 1037 (1963).

7. ARNOLD, M., H.-F. GELLER und D. SASSE: Morphologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 196, 238 (1961).

8. ASSALI, N.S., R.A. DOUGLASS, W.W. BAIRD, D.B. NICHOLSON, and R. SUYEMOTO: Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. Amer. J. Obstet. Gynec. 66, 248 (1953).

9. ASSALI N.S., L. RAURAMO, and T. PELTONEN: Uterine and fetal blood flow and oxygen consumption in early human pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 79, 86 (1960).

10. AXELROD, J., J.R. COOPER, and B.B. BRODIE: Estimation of dicumarol: 3,3'-methylenebis (4-hydroxycoumarin) in biological fluids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70, 693 (1949).

11. BAETHKE, R. und B. MÜLLER: Untersuchungen zur embryotoxischen Wirkung von Phenacetin im chronischen Versuch an Ratten. Klin. Wschr. 43, 364 (1965).

12. BAKER, J.B.E.: The effects of drugs on the fetus. Pharmacol. Rev. 12, 37 (1960)

13. BARTELMEZ, G.W.: Premenstrual and menstrual ischemia and the myth of the endometrial arteriovenous anastomoses. Amer. J. Anat. 98, 69 (1956).

14. BARTELS, H.: Die Plazenta als Lunge des Fetus. Arch. Gynäk. 198, 29 (1962).

15. BARTELS, H.: Der Gaswechsel (Atmung). In: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. Hrsg. von W.D. KEIDEL, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, (1967).

16. BARTELS, H., W. MOLL, and J. METCALFE: Physiologie of gas exchange in the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1714 (1962).

17. BARTHOLOMEW, L.E., R.H. STINSON, N.H. SCHIMMEL, W.V. MATTEUCCI, and H.F. FLIPPIN: The hydriodide of diethylaminoethylester of penicillin G, neopenil. IV. Placental transmission of penicillin following single injections of neopenil and procaine penicillin. Amer. J. Obstet. Gynec. 65, 30 (1953).

18. BASZÓ, J. und J. GAÁL: Histologische Untersuchungen der Plazenta bei im intrauterinen Wachstum zurückgebliebenen Neugeborenen. Zbl. Gynäk. 87, 1356 (1965).

19. BATTAGLIA, F.C., A.E. HELLEGERS, Ch. J. HELLER, and R. BEHRMAN: Glucose concentration gradient across the maternal surface, the placenta and the amnion of the rhesus monkey(Macaca mulatta). Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 32 (1964).

20. BEDFORD, C., K.J. CHILD, and E.G. TOMICH: Spectrophotofluorometric assay of griseofulvin. Nature, 184, 364 (1959).

21. BEER, R., H. BARTELS und H.A. RACZKOWSKI: Untersuchungen über den Gasaustausch in der menschlichen Placenta. Klin. Wschr. 33, 221 (1955).

22. BEHN, W., M. FRAHM und E. FRETWURST: Über den diaplazentaren Übergang von Phenothiazin-Derivaten. Klin. Wschr. 34, 872 (1956).

23. BELINKOFF, St., and O.W. HALL jr.: Intravenous alcohol during labor. Amer. J. Obstet. Gynec. 59, 429 (1950).

24. BELLER, F.K., M.D. EPSTEIN, and H. KALLER: Distribution, half life time and placental transfer of the protease inhibitor trasylol. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart 1966).

25. BERLE, P.: Choriales Gonadotropin im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser. Ärztl. Lab. 14, 130 (1968).

26. BERNHARD, P.: Die Wirkung des Rauchens auf Frau und Mutter. Münch. med. Wschr. 104, 1862 (1962).

27. BERNSTINE, J.B., A.E. MAYER, and H.B. HAYMAN: Maternal and foetal blood estimations of chloral hydrate during labour. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 61, 683 (1954).

28. BETKE, K. und K. NIERHAUS: Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und unter der Geburt. Münch. med. Wschr. 110, 509 (1968).

29. BEYER, K.H., L. PETERS, R. WOODWARD, and W.F. VERVEY: Enhancement of physiological economy of penicillin in dogs by simultaneous administration of para-aminohippuric acid. J. Pharmacol. Exp. Therap. 82, 310 (1944).

30. BLECHER, T.E., W.M. EDGAR, H.A.H. MELVILLE and K.R. PEEL: Transplacental passage of ampicillin. Brit. med. J. 1966/1, p. 137.

31. BLECHNER, J.N., J.R. COTTER, V.G. STENGER, C.M. HINKLEY, and H. PRYSTOWSKY: Oxygen, carbon dioxide, and hydrogen ion concentrations in arterial blood during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 1 (1968).

32. BØE, F.: Studies on the vascularization of the human placenta. Acta obstet. gynec. scand. Suppl. 5, 1 (1953).

33. BØE, F.: Vascular morphology of the human placenta. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 19, 29 (1954).

34. BOISVERT, M., and F. HUDON: Clinical evaluation of methoxyflurane in obstetrical anaesthesia: a report on 500 cases. Canad. Anaesth. Soc. J. 9, 325 (1962).

35. BOLTÉ, E., S. MANCUSO, G. ERIKSSON, N. WIQVIST, and E. DICZFALUSY: Studies on the aromatisation of neutral steroids in pregnant women I - III. Acta endocr. 45, 535 (1964).

36. BORELL, U., A. FERNSTRÖM, and A. WESTMAN: Arteriographic study of the placental circulation. Geburtsh. Frauenheilk. 18, 1 (1958).

37. BRAY, R.E., R.W. BØE, and W.L. JOHNSON: Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 938 (1966).

38. BREITENECKER, L.: Kohlenoxyd. In: Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin und naturwissenschaftlichen Kriminalistik. Hrsg.von F.v. NEUREITER, F. PIETRUSKY und E. SCHÜTT, S.401. Berlin: Springer Verlag 1940.

39. BRODIE, B.B., L.C. MARK, E.M. PAPPER, P.A. LIEF, E. BERNSTEIN, and E.A. ROVENSTINE: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biolocical material. J. Pharmacol. Exp. Therap. 98, 85 (1950).

40. BRODIE, B.B., J.J. BURNS, L.C. MARK, P.A. LIEF, E. BERNSTEIN, and E.M. PAPPER: Fate of pentobarbital in man and dog and method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. Exp. Therap. 109, 26 (1953).

41. BROMAGE, P.R., and J.G. ROBSON: Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration, Anaesthesia 16, 461 (1961).

42. BROMBERG, Y.M., M. SALZBERGER, and I. BRUDERMAN: Placental transmission of isonicotinic acid hydrazide. Gynaecol. 140, 141 (1955).

43. BROWN, A.K., and ZUELZER, W.W.: Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugating system. J. Clin. Invest. 37, 332 (1958).

44. BURMEISTER, W.: Arzneimittelwirkungen beim Neugeborenen. In: Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Säuglingsperiode. Symposion. Wiss. Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale) 1966/21 (R1), S. 104.

45. BURNS, J.J., R.K. ROSE, S. GOODWIN, J. REICHENTHAL, E.C. HORNING and B.B. BRODIE: Studies on the biotransformation of phenylbutazone (Butazolidin). J. Pharmacol. Exp. Therap. 113, 9 (1955).

46. BUTLER, T.C.: Quantitative studies of the demethylation of N - methyl barbital (metharbital, gemonil). J. Pharmacol. Exp. Therap. 108, 474 (1953).

47. BUZARD, J.A., D. VRABLIC, and M.F. PAUL: Colorimetric determination of nitrofurazone, nitrofurantoin and furazolidone in plasma. Antibiot. Chemotherapy 6, 702 (1956).

48. BUZARD, J.A., and J.D. CONKLIN: Placental transfer of nitrofurantoin and furaltadone. Am. J. Physiol. 206, 189 (1964).

49. CAVANAGH, D., and Ch. CONDO: Diazepam - a pilot study of drug concentrations in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. Curr. Therap. Res. 6, 122 (1964).

50. CHAPMAN, E.R., and P.T. WILLIAMS jr.: Intravenous alcohol as an obstetricial analgesia. Amer. J. Obstet. Gynec. 61, 676 (1951).

51. CHARLES, D.: Placental transmission of antibiotics. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. N.S. 61, 750 (1954)

52. COHEN, E.N., PAULSON W.J., J. WALL, and B. ELERT: Thiopental, curare and nitrous oxide anaesthesia for caesarean section with studies in placental transmission. Surg. Gynec. Obstet. 97, 456 (1953).

53. COSMI, E.V., H.O. MORISHIMA, S.S. DANIEL, and L.S. JAMES: Effect of sodium -4- hydroxybutyrate (Gamma-OH) on fetal and newborn guinea pigs. Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 72 (1968).

54. COTES, P.M., G.F. MOSS, A.R. MUIR, and P.J. SCHEUER: Distribution in maternal and foetal tissues from pregnant rhesus monkeys treated with a single intravenous infusion of (^{59}Fe) iron dextran. Brit. J. Pharmacol. 26, 633 (1966).

55. COX, L.W. and T.A. CHALMERS: The transfer of Na across the human placenta determined by Na 24 tracer method. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 60, 203 (1953).

56. CRAWFORD, J.S.: Some aspects of obstretic anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 28, 146 (1956).

57. CRAWFORD, J.S.: Bericht über den 2. Weltkongress für Anästhesiologie, Sept. 1960, Toronto. Anaesthesist 10, 198 (1961).

58. CRAWFORD, J.S.: Vascular anatomy of the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1543 (1962 a).

59. CRAWFORD, J.S.: Anaesthesia for caesarean section: proposal for evaluation, with analysis of a method. Brit. J. Anaesth. 34, 179 (1962 b)

60. CRAWFORD, J.S.: Maternal and cord blood at delivery. Vertex vaginal delivery of mature infant-parameters of respirator exchange. Biol.Neonat. 8, 131 (1965 a).

61. CRAWFORD, J.S.: Maternal and cord blood at delivery. IV. Glucose, sodium, potassium, calcium and chloride. Biol. Neonat. 8, 222 (1965 b).

62. CRAWFORD, J.S.: Maternal and cord blood at delivery. II. Parameters of respiratory exchange: Elective cesarean section. Amer.J. Obstet.Gynec. 93, 37 (1965 c).

63. CRAWFORD, J.S.: Grundlagen und Praxis der geburtshilflichen Anästhesie. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1965 d, 2. Aufl.

64. CRAWFORD, J.S., and J.E. GARDINER: Some aspects of obstetric anaesthesia. II. The use of relaxant drugs. Brit. J. Anaesth. 28, 154 (1956).

65. CRAWFORD, J.S., and P.O. KANE: Some aspects of obstetric anaesthesia. I. The use of thiopentone sodium. Brit. J. Anaesth. 28, 146 (1956).

66. CRAWFORD, J.S., and S. RUDOWSKY: The placental transmission of pethidine. Brit. J. Anaesth. 37, 929 (1965).

67. CSORBA, S., and J. JEZERNICZKY: Plasma- und Blutvolumen bei Frühgeborenen im I. Trimenon. Acta. Paed. Acad. Scient. Hungarica 7, 65 (1966).

68. CUNDIFF, R.H. and P.C. MARKUNAS: Titration of acids in nonaqueus solutions. An improved quarternary amoniumhydroxide titrant for strong acids. Anal. Chem. 30, 1447 (1958).

69. DANCIS, J.: The placenta. J.Ped. 55, 85 (1959).

70. DANCIS, J.: The perfusion of guinea pig placenta in situ. Fed. proc. 23, 781 (1964).

71. DEGKWITZ, R.: Leitfaden der Psychopharmakologie. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft M.B.H. Stuttgart 1967.

72. DIGONNET, L.: Le passage du p-aminophenylsulfamide à travers le placenta. C. r. Soc. Biol. Paris (1939), 1085.

73. DILLE, J.M.: Studies on barbiturates. IX. The effect of barbiturates on the embryo and on pregnancy. J. Pharmacol. Exp. Therap. 52, 129 (1934).

74. DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen, Ausgabe 1960, Geigy AG, Basel 1960.

75. DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme Verlag Stuttgart,1968.

76. DOTZAUER, G.: Diaplazentare Ätherwerte bei Narkosen unter der Geburt. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 40, 170 (1950).

77. DYBING, O., and H. STORMORKEN: The passage of ether from mother to fetus. Acta pharmacol. (Kbh) 8, 271 (1952).

78. EASTMAN, N.J.: Foetal blood studies: I. The oxygen relationships of umbilical cord blood at birth. Bull. Johns Hopkins Hosp. 47, 221 (1930).

79. EMMRICH, P.: Pathologie der Plazenta. Das Deutsche Gesundheitswesen 21, 1256 (1966).

80. ENOLD, P., H. HERZMANN und D. MURAWSKI: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Nachweis des diaplazentaren Übetritts von D-Tubocurarin durch Markierung mit ^{131}Jod. Zbl. Gynäk. 89, 1265 (1967).

81. FABRE, R. et M.-T. RÉGNIER: De la perméabilité placentaire aux substances médicamenteuses ou toxiques. III. Caféine. J. Pharm. Chim. (Paris) 20, 193 (1934).

82. FEALY, J.: Placental transmission of pentobarbital sodium. Obstet. Gynec. 11, 342 (1958).

83. FISCHER, R. und Chr. PLUNGER: Nachweis und quantitative Bestimmung von Phosphor-Insekticiden im biologischen Material. VI. Parathion. Arch. Toxikol. 21, 101 (1965).

84. FISHMAN, W.H.: Plazentaphosphatase zeigt Zustand des Fötus. Medical Tribune Nr. 50 (1967).

85. FLEMING, A. and C. SMITH: Estimation of penicillin in serum; use of glucose, phenol red and serum water. Lancet 1, 401 (1947).

86. FLESSA, H.C., A.B. KAPSTROM, H.J. GLUECK, and J.J. WILL: Placental transport of heparin. Amer. J. Obstet. Gynec. 93, 570 (1965).

87. FLEXNER, L.B., and A. GELLHORN: The transfer of water and sodium to the amniotic fluid of the guinea pig. Amer. J. Physiol. 136, 757 (1942).

88. FLEXNER, L.B., D.B. COWIE, L.M. HELLMAN, W.S. WILDE, and G.J. VOSBURGH: The permeability of the human placenta to Na in normal and abnormal pregnancies and the supply of sodium to the human fetus as determined with radioactive Na. Amer. J. Obstet. Gynec. 55, 469 (1948).

89. FLOWERS, Ch. E.: Placental transmission of sodium barbital. Obstet. Gynec. 9, 332 (1957).

90. FLOWERS, Ch.E.: The placental transmission of barbiturates and thiobarbiturates and their pharmalogical action on the mother and the infant. Amer. J. Obstet. Gynec. 78, 730 (1959).

91. FLOWERS, Ch.E.: Factors related to the placental transfer of thiopental in the hemochorial placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 85, 646 (1963).

92. FOLKART, G.R., J. DANCIS and W. MONEY: Transfer of carbohydrates across guinea pig placenta. Amer. J.Obstet. Gynec. 80, 223 (1960).

93. FOUTS, J.R. and L.G. HART: Hepatic drug metabolism during the perinatal period. Ann. N.Y. Acad. Sci. 123, 245 (1965).

94. FREY, H.-H.: Rückwirkungen der geburtshilflichen Anaesthesie auf Frucht und Neugeborenen. Die Kleintierpraxis 7, 80 (1962).

95. FREY, H.-H., W. BOLLWAHN und H. PLONAIT: Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Semiplacenta des Schweines für ein intravenöses Kurznarkotikum. Dtsch. tierärztl. Wschr. 68, 623 (1961).

96. FRIEDMAN, E.A., W.A. LITTLE, and M.R. SACHTLEBEN: Placental oxygen consumption in vitro. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 561 (1962).

97. GARDNER, H.L., H. LEVINE, and M. BODANSKY: Concentration of paraldehyde in the blood following its administration during labour. Amer. J. Obstet. Gynec. 40, 435 (1940).

98. GENSICHEN, E. und KLINGMÜLLER, V.: Verlauf der Konzentrationen von Phenylbutazon und Isopyrin in Serum, Nabelschnurserum und Frauenmilch. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 246, 52 (1963).

99. GELLHORN, A., and L.B. FLEXNER: Transfer of water across the placenta of the guinea pig. Amer. J. Physiol. 136, 750 (1942).

100. GINSBURG, J., and M.K. JEACOCK: Effect of epinephrine on placental carbohydrate metabolism. Amer. J.Obstet. Gynec. 100, 357 (1968).

101. GITLIN, D., J. KUMATE, J. URRISTI, and C. MORALES: The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. J. Clin. Invest. 43, 1599 (1964).

102. GLAZKO, A.J., W.A. DILL, and L.M. WOLF: A colorimetric method for determination of chloramphenicol (chloromycetin), Personal communication to SCOTT and WARNER (1950).

103. GOLDBAUM, L.R.: Analytical determination of barbiturates. Analyt. Chem. 24, 1604 (1952).

104. GOULD, T.C., and HINE, C.H.: A modified ultraviolet method for quantitative determination of barbiturates. J. Lab. Clin. Med. 34, 1462 (1949).

105. GRASSET, E., H. de WATTENVILLE et P. DOSSENA: Passage de la streptomycine à travers le placenta au cours du développement gravidique. Presse méd. 59, 1265 (1951).

106. HAGERMANN, D.D. and VILLEE, C.A.: Transport of fructose by human placenta. J. Clin. Invest. 31, 911 (1952).

107. HALLMANN, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1966.

108. HANSSON, E., and C.G. SCHMITTERLOW: Comparison of the distribution, excretion and metabolism of a tertiary (promethazine) and a quarternary (Aprobit) phenothiazine compound labelled with S^{35}. Arch. int. Pharmacodyn. 131, 309 (1961).

109. HARBERT, G.M., H.S. McGAUGHEY, W.A. SCOGGIN, and W.N. THORTON: Concentration of progesterone in newborn and maternal circulation at delivery. Obstet. Gynec. 23, 413 (1964).

110. HARNACK, G.-H.v.: Arzneimittelschäden beim Fetus und Neugeborenen. Arch. Kinderheilk. 166, 209 (1967).

111. HART, L.G., R.H. ADAMSON, R.L. DIXON and J.R. FOUTS: Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. J. Pharmacol. Exp. Therap. 137, 103 (1962).

112. HASELHORST, G. und K. STROMBERGER: Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und über den Gasaustausch in der Plazenta. Z. Geburtsh. Gynäk. 98, 49 (1930).

113. HELLIWELL, P.J. and A.M. HUTTON: Analgesia in obstetrics. Anaesthesia 4, 18 (1949).

114. HELLIWELL, P.J. and A.M. HUTTON: Trichlorethylene anaesthesia . Anaesthesia 5, 4 (1950).

115. HELLMAN, L.M., G.W. MORTON, E.E. WALLACH, W.E. TOLLES, and L.P. FILLISTI: An analysis of the atropine test for placental transfer in 28 normal gravidas. Amer. J. Obstet. Gynec. 87, 650 (1963).

116. HENSLEIGH, P.A., and K.E. KRANTZ: Extracorporeal perfusion of the human placenta. I. Placental transfer of ascorbic acid. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 5 (1966).

117. HEYMER, A., W. LELBACH und H. BROICHER: Erkrankungen durch Nikotinmißbrauch. In: Sucht und Mißbrauch. Hrsg. v.F. Laubenthal. Thieme Verlag Stuttgart, 1964, S. 239.

118. HICKL, E.-J.: Die Säurebasen-Korrelation im mütterlichen und fetalen Blut vor der Geburt. Geburtsh. Frauenheilk. 26/1, 837 (1966).

119. HOECHST, Therapeutische Notizen II/1963: Welche Schutzimpfungen sind auch in der Schwangerschaft durchführbar?

120. HÖRMANN, G.: Sulfonamide in Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Wiss. Verlagsgesellschaft M.B.H., Stuttgart, 1946.

121. HOLMAN, G.H., and C.J. MIGEON: A functional enzymatic deficiency of cortisol metabolism in young infants. Am. J. Dis. Child. 96, 524 (1958).

122. HOTTINGER, A.: Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht. Schweiz. med. Wschr. 93, 201 (1963).

123. HOWARD, J.M., and E.E. KRANTZ: Transfer and use of glucose in the human placenta during in vitro perfusion and the associated effects of oxytocin and papaverine. Amer. J.Obstet. Gynec. 98, 445 (1967).

124. HUNZINGER, W.A. und P.G. WASER: Permeabilität der Placenta. In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Redigiert von H. SCHWIEGK. Springer-Verlag, (1953).

125. IGEL, L. and E. SOLOMONS: Meprobamate in labour. Obstet. Gynec. 13, 46 (1959).

126. IIZUKA, S.: Über Vorkommen von Muskelfasern in der menschlichen Plazenta. Beitr. Geburtsh. Gynäk. 19, 101 (1916).

127. INMON, W.B., and KITCHINGS, J.T.: Study of the effect of meprobamate in labour and delivery. Amer. J. Obstet. Gynec. 79, 1139 (1960).

128. INSCOE, J.K., and J. AXELROD: Some factors affecting glucuronide formation in vitro. J. Pharmacol. Exp. Therap. 129, 128 (1960).

129. JACKSON, H.V.: Toxic effects of salicylate on the foetus and mother. J. Path. Bact. 60, 587 (1948).

130. JOHNSON, T. and C.G. CLAYTON: Studies in placental action during prolonged and dysfunctional labours using radioactive sodium. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 62, 513 (1955).

131. JONES, P.E.H., and R.H. McCANCE: Enzyme activities in blood of infants and adults. Biochem. J.45, 464 (1949).

132. JUCHAU, M.R., K.R. NISWANDER, and S.J. YAFFE: Drug metabolizing systems in homogenates of human immature placentas. Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 348 (1968).

133. JUCHAU, M.R., J. KRASNER, and S.J. YAFFE: Studies on reduction of azo - linkages in human placental homogenates. Biochem. Pharmacol. 17, 1969 (1968).

134. KAHN, J.B., D.B. NICHOLSON, and N.S. ASSALI: Placental transmission of thiobarbiturate in parturient women. Amer. J. Obstet. Gynec. 1, 663 (1953).

135. KANE, P.O., and C.J. STEPHENS: Buthalitone sodium. Its effects on the foetus and its rate of passage across the human placenta. Brit. J. Anaesth. 31, 533 (1959).

136. KAUFMANN, H.J.: Zum Problem der fetalen, medikamentösen Nebenwirkungen. Medikamentöse Pathogenese fetaler Mußbildungen, Symposium Liestal 1963, S. 80. KARGER, Basel/New York, (1964).

137. KAUFMANN, L., H. LEHMANN und E. SILK: Suxamethonium apnoea in an infant. Expression of familial pseudocholinesterase deficiency in three generations. Brit. med. J. 1960/I, 167.

138. KAYSER, H.W.: Sulfonamidwirkung auf Mutter und Kind unter der Geburt. Klin. Wschr. 20, 510 (1941).

139. KEENAN, H., and W.H. PEARSE: Transplacental transmission of fetal erythrocytes. Amer. J. Obstet. Gynec. 86, 1096 (1963).

140. KELLY, J.M., and R.B. POET: The estimation of isotonic acid hydrazide (nydrazid) in biologic fluids. Amer. Rev. Tuberc. 65, 484 (1952).

141. KIEFER, L., A. RUBIN, J.B. McCOY, and E.L. FOLTZ: The placental transfer of erythromycin. Amer. J. Obstet. Gynec. 69, 174 (1955).

142. KIMMIG, J.: Zur Chemotherapie der Gonorrhoe. Arch. f. Dermat. 176, 722 (1938).

143. KING, Th. M., and U. GRÖSCHEL-STEWART: Placental contractile protein. Amer. J. Obstet. Gynec. 93, 253 (1965).

144. KISZEL, J., J. VARGA, M. VARGA, Z. KONYA: Die Barbituratkonzentration im Blut des Neugeborenen bei Kaiserschnitten mit Intratrachealnarkose. Zbl. Gynäk. 87, 865 (1965).

145. KLEIHAUER, E. in: Handbuch der Kinderheilkunde Bd. VI, S. 679. Hrsg. von H. OPITZ und F. SCHMID. Springer Verlag, 1967.

146. KLEVIT, H.D.: Fetal-placental-maternal interrelations involving steroid hormones. Pediat. Clin. of N. Amer. 13, 59 (1966).

147. KNAUS, H.H.: Zur Frage der Verschiedenheit der kindlichen Geburtsgewichte. Med. Klin. 59, 926 (1964).

148. KOBYLETZKI, D.v. und D. STRAUCH: Demethylchlortetracyclin im Nabelvenenblut und Fruchtwasser. Geburtsh. Gynäk. 159, 246 (1962).

149. KOBYLETZKI, D.v. und Gg. SCHMIDT: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der intrauterinen Asphyxie nach Chinin-Wehenkuren. Z. Geburtsh. Gynäk. 160, 200 (1963).

150. KOBYLETZKI, D.v. und D. STRAUCH: Zur Frage der diaplazentaren Passage und Ausscheidung mit der Muttermilch von Demethylchlortetracyclin. Z. Geburtsh. Gynäk. 161, 292 (1964 a).

151. KOBYLETZKI, D.v. und D. STRAUCH: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der diaplazentaren Passage und der Ausscheidung mit der Muttermilch von Erythromycin-Estolat (PELS). Z. Geburtsh. Gynäk. 162, 36 (1964 b).

152. KOBYLETZKI, D.v.: Experimentelle Untersuchungen zur diaplazentaren Passage von Gentamycin. Int. J. Clin. Pharm. II, 1967 a, S. 116.

153. KOBYLETZKI, D.v. und ALTHAMMER, H.: Experimentelle Untersuchungen zur perinatalen Pharmakokinetik von Nitrofurantoin. Int. J. Clin. Pharm. II, 120 (1967 b).

154. KOBYLETZKI, D.v.: Medikamente während der Schwangerschaft und Stillzeit. Landarzt 44, 272 (1968).

155. KÖNIG, P.A.: Enzym-Muster und Enzym-Funktionen in jungen und reifen menschlichen Plazenten sowie bei Gestose. Med. Welt 18, 3121 (1967).

156. KOPPANYI, T., W.S. MURPHY and S. KROP: Studies on barbiturates. Arch. Int. Pharmacodyn. 46, 76 (1933).

157. KRANTZ, K.E. und KUBLI, F.: Plazenta, Fruchtwasser, Eihäute. In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

158. KRAUL, L. und L. BODNAR: Über die Wirkung der antiluetischen Behandlung auf den Fetus. Arch. Gynäk. 128, 238 (1926).

159. KREYBIG, Th.v.: Experimentelle Praenatal - Toxikologie. Verlag Editio Cantor KG. Aulendorf, 1968.

160. KUP, J.: Zwerchfelldefekt nach Abtreibungsversuch mit Chinin. Münch. med. Wschr. 109, 2582 (1967).

161. KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1966).

162. KVISSELGAARD, N., and F. MOYA: Investigation of placental tresholds to succinylcholine. Anesthesiology 22, 7 (1961).

163. LANGECKER, H.: Das Schicksal des Pregnan -21-ol-3,20-dion-Hemisuccinat-Natrium (Hydroxydione) im Organismus des Menschen. Acta endocr. (Kbh) 28, 148 (1958).

164. LANGECKER, H.: Der Plasmaspiegel des Pregnan -21-ol-3,20-dion-Hemisuccinat-Natrium (Hydroxydion) und seiner Metabolite bei der Anwendung als Narkotikum am Menschen. Acta endocr. (Kbh) 30, 369 (1959).

165. LANGECKER, H. und A. RUPPRECHT: Der Spiegel des Pregnan-21-ol-3,20-dion-Hemisuccinat-Natrium (Hydroxydion) und seiner Metabolite im mütterlichen Plasma und im Nabelschnurplasma bei geburtshilflichen Hydroxydion-Narkosen. Ärztl. Wschr. 14, 538 (1959).

166. LAPAN, B., and M.M. FRIEDMAN: Tissue enzymes in gestation: Comparative activities in the placenta and fetal membranes. Amer. J. Obstet. Gynec. 93, 1157 (1965).

167. LEMBECK, F. und K.-F. SEWING: Pharmakologie - Fibel. Heidelberger Taschenbücher, Springer Verlag, 1966.

168. LENZ, W.: Medikamentöse Schädigung der Blutkörperchenmerkmale während der Gravidität? Dtsch. med. Wschr. 88, 2216 (1963).

169. LEUXNER, E. und R. PULVER: Verabreichung von Irgapyrin bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Münch. med. Wschr. 98, 84 (1956).

170. LEVINE, H. and M. BODANSKY: Determination of paraldehyde in biological fluids. Biol. Chem. 133, 193 (1940).

171. LEVINE, R.M., and B.B. CLARK: Fate of benzomethamine. J. Pharmacol. Exp. Therap. 114, 63 (1955).

172. LOHMEYER, H.: Cortison, Schwangerschaft und Mißbildungen des Neugeborenen. Geburtsh. Frauenheilk. 21/1, 560 (1961).

173. LOMHOLT, S.: Quecksilber. Theoretisches, Chemisches und Experimentelles. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 18, S. 1 ff; Hrsg. von J. JADASSOHN, Berlin: Springer 1928.

174. LUDWIG, H.: Experimentelle Untersuchungen zum diaplazentaren Übertritt von Streptokinase. Geburtsh. Frauenheilk. 26/1, 736 (1966).

175. LUKÁCS, V.F.: Über die Wirkungen der mütterlichen Hydantoin-Medikation auf den Säugling. In: Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Säuglingsperiode. Wiss. Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 1966/21 (R1).

176. LUKÁCS, S.: Über die Wirkung von Coffein auf die Fruchtentwicklung. In: Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Säuglingsperiode. Wiss. Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 1966/21 (R1).

177. McAULAY, M.A., M. ABOU-SABE, and D. CHARLES: Placental transfer of ampicillin. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 943 (1966).

178. McCALLUM, N.F.W.: The estimation of barbituric acid derivatives in biological material for medico-legal purposes. J. Pharm. Pharmacol. 6, 733 (1954).

179. McDONALD, R., M. SHAW, and C. CRAIG: Effect of phenothiazines and analgesics, given during labour, on neonatal serum bilirubin. Brit. Med. J. 1, 677 (1964).

180. McGAUGHEY, H.S., H.C. JONES, L. TALBERT, and W.P. ANSLOW: Placental transfer in normal and toxic gestation. Amer. J. Obstet. Gynec. 75, 482 (1958).

181. McKECHNIE, F.B., and J.G. CONVERSE: Placental transmission of thiopental. Amer. J. Obstet. Gynec. 70, 639 (1955).

182. McLAURIN, L.P., and J.R. COTTER: Placental transfer of iron. Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 931 (1967).

183. MARTLAND, H.S., and H.S. MARTLAND jr.: Placental barrier in carbon monoxide, barbiturate and radium poisoning. Amer. J. Surg. 80, 270 (1950).

184. MARX, G.F.: Placental transfer and drugs used in anesthesia. Anesthesiology 22, 294 (1961).

185. MATHÉOVÁ, E., V. TISCHLER, and J. JACINA: Serum-Enzyme bei Müttern während der Geburt und bei Neugeborenen. II. Aktivität der Serum - Aldolase,- Laktatdehydrogenase, -Isozitrat-dehydrogenase und -Malatdehydrogenase. Zbl. Gynäk. 87, 1444 (1965).

186. MERCK, E.AG: Labormethoden des praktischen Arztes. Darmstadt, 1966.

187. METCALFE, J., S.L. ROMNEY, L.H. RAMSEY and D.E. REID: An approach to the measurement of uterine blood flow in pregnancy. J. Clin. Invest. 32, 589 (1953).

188. METCALFE, J., S.L. ROMNEY, L.H. RAMSEY, D.E. REID, and S.C. BURWELL: Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. J. Clin. Invest. 34, 1632 (1955).

189. MICHEL, C.F.: Ursache und pathogenetische Bedeutung von Plazentarinfarkten. Dtsch. med. Wschr. 92, 2399 (1967).

190. MIGEON, C.J., H. PRYSTKOWSKY, M.M. GRUMBACH, M.C. BYRON: Placental passage of 17-hydrocorticosteroids. J. Clin. Invest. 35, 488 (1956).

191. MIKHAIL G., N. WIQVIST, and E. DICZFALUSY: Oestriol metabolism in the human foeto-placental unit. Acta endocr. 43, 213 (1963).

192. MOYA, F. and N. KVISSELGAARD: Placental transmission of succinylcholine. Anesthesiology 22, 1 (1961).

193. MOYA, F. and V. THORNDIKE: Passage of drugs across the placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1778 (1962).

194. MOYA, F.: Mechanismus des Arzneimitteltransports durch die Plazenta. 4. Internationaler Chemotherapiekongress in Washington, 1965. Med. Klin. 61, 518 (1966).

195. MÜLLER, F. und O. SEIFERT: Taschenbuch der medizinischen Diagnostik. Hrsg. von H. Frh. v. KRESS. Verlag J.F. BERGMANN, München, 1966.

196. NAKANO, M.: Electron microscopic study of the transport mechanism of the human placental villi. Tohoku J. Exper. Med. 78, 398 (1963).

197. NELSON, A., C. RÖNNBÄCK, and A.-M. SJÖDEN: Placental transfer of strontium 85 in mice. Acta Radiol. (Ther.) (Stockholm) 3, 477 (1965).

198. NICLOUX, M.: Sur le passage de l'alcool ingéré de la mère au foetus, en particulier chez la femme. C.r.Soc. Biol. (Paris) 51, 980 (1899).

199. NICLOUX, M.: Passage du chloroforme de la mère au foetus. C.r.Soc. Biol. (Paris) 60/I, 373 (1906).

200. NICLOUX, M.: Passage de l'éther de la mère au foetus. C.r.Soc. Biol. (Paris) 64/I, 329 (1908).

201. NORTON, S., and E.J. de BEER: Excretion of succinylcholine in urine of cat and mouse. J. Pharmacol. Exp. Therap. 110, 392 (1954).

202. NYBERG, F.F., J.G. KENDRICK, J.A. EVANS, and B.E. STOFER: Infant depression on following delvinal analgesia. Obstet. Gynec. 11, 184 (1958).

203. OEHME, J.: Auswirkungen transplazentarer Blutzellenpassagen auf das Kind. Dtsch. med. Wschr. 91, 129 (1966).

204. OEHME, J.: Das Schicksal der transplacentar übergetretenen mütterlichen Lymphocyten im Organismus des Kindes. Mschr. Kinderheilk. 115, 148 (1967).

205. OKITA, G.T., E.J. PLOTZ, and M.E. DAVIS: Placental transfer of radioactive digitoxin in pregnant women, and its fetal distribution. Circ. Res. 35, 488 (1956).

206. OLOW, J.: Über den Übergang des Äthylalkohols von der Mutter zur Frucht. Biochem. Z. 134, 407 (1923).

207. OSTERTAG, B. und R. KRAUS-RUPPERT: Spätfolgen perinataler Schäden. IV. Internat. Kongress für Neuropath. Proceedings, Bd. III. Hrsg. v.H. JACOB. Thieme Verlag Stuttgart, 1962.

208. PAGE, E.W.: Transfer of materials across the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 74, 705 (1957).

209. PAGE, E.W., M.D. GLENDENING, A. MARGOLIS, and H. HARPER: Transfer of D and L histidine across the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 73, 589 (1957).

210. PANIGEL, M.: Contribution à la physiologie de la circulation foeto-placentaire. I. Physiologie 51, 941 (1959).

211. PAULUS, W.: Über die Verteilung von Thallium bei Vergiftungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 204, 186 (1947).

212. PERSSON, B.H.: Studies on the accumulation of certain barbiturates in the brain of the human foetus. Acta Obstet. Gynec. Scandinav. 39, 88 (1960).

213. PFEIFER, G.W.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage eines diaplazentaren Effektes von Streptokinase. Klin. Wschr. 43, 775 (1965).

214. PITTINGER, C.B., L.E. MORRIS, and W.C. KEETEL: Vaginal deliveries during profound curarization. Amer. J. Obstet. Gynec. 65, 635 (1953).

215. PLENTL, A.A.: Dynamics of the amniotic fluid. N.Y. Acad. Sci. 75, 746 (1959).

216. PLOMAN, L., and B.H. PERSSON: On the transfer of barbiturates to the human foetus and their accumulation in some of its vital organs. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 64, 706 (1957).

217. POHL, M. und B. KORNHUBER: Fruchtschädigung nach Antikoagulantienbehandlung in der Schwangerschaft. Med. Klin. 61, 964 (1966).

218. POLLAK, K. und R. CLOTTEN: Erfahrungen mit einem neuen Benzodiazepinpräparat bei Behandlung des vorzeitigen Wehenbeginns. Med. Klin. 59, 1174 (1964).

219. POTTER, V.R.: Methods in Medical Research, Chicago, 1948, The Year Book Publishers, vol. 1, p. 25.

220. PULKKINEN, M.O.: Die Bedeutung der fötalen Steroide auf den Stoffwechsel der menschlichen Plazenta. Geburtsh. Frauenheilk. 26/1, 604 (1966).

221. RACZKOWSKI, H.A.: Direkte Bestimmung des Sauerstoffdruckes in Nabelschnurblut des Neugeborenen. Arch. Gynäk., 183 (1953). (29. Verhandl. Ber. der Dtsch. Ges. Gynäk., München 1952).

222. RAMMELKAMP, C.H.: Method for determining concentration of penicillin in body fluids and exudates. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 51, 95 (1942).

223. RAMSEY, E.M.: Venous drainage of the placenta of the rhesus monkey (Macaca mulatta). Contr. Embryol. Carneg. Instn. 35, 151 (1954).

224. RAMSEY, E.M.: Circulation in the intervillous space of the primate placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1649 (1962).

225. RAMSEY, E.M., C.B. MARTIN jr., H.S. McGAUGHEY jr., I.H. KAISER, M.W. DONNER: Intermittent functioning of the uteroplacental arteries. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 819 (1964).

226. REYNOLDS, S.R.M.: Maternal blood flow in the uterus and placenta. In: Handbook of Physiology; Sect.2: Circulation, vol. II, p. 1594 (1963).

227. RIGANO, A. e L. SCOLARICI: Passagio transplacentare del Pentothale suoi riflessi sulla fisiologia feto-neonatale. Arch. Ostet. Ginec. 69, 367 (1964).

228. RIGGS, J., R. HAMILTON, S. HOMEL, and J. McCABE: Camphorated oil intoxication in pregnancy. Obstet. Gynec. 25, 255 (1965).

229. RITSCHEL, W.A.: Arzneistoffe und Arzneimittel, die während der Schwangerschaft, Laktation und Neugeborenen nicht gegeben werden sollen. Dtsch. Apoth.-Ztg. 102, 1601 (1962).

230. ROMNEY, S.L., D.E. REID, J. METCALFE, C.S. BURWELL: Oxygen utilization by the human fetus in utero. Amer. J. Obstet. Gynec. 70, 791 (1955).

231. ROOT, B., E. EICHNER, and S. IRVING: Blood secobarbital levels and their clinical correlation in mothers and newborn infants. Amer. J. Obstet. Gynec. 81, 948 (1961).

232. ROOTH, G.: Early detection and prevention of foetal acidosis. Lancet 8, 290 (1964).

233. ROTH, L.J. and C.F. BARLOW: Drugs in the brain. Science 134, 22 (1961).

234. ROVENSTINE, E.A.: Bericht der Sektion Anästhesie des australischen medizinischen Kongresses. Med. J. Aust. 2, 577 (1955).

235. RUBIN, A. and D. DVORNIK: Placental transfer of griseofulvin. Amer. J. Obstet. Gynec. 92, 882 (1965).

236. RUMLER, W.: On the methemoglobinemias. Z. ges. inn. Med. 15, 56 (1960).

237. RUSSELL, A.: Progesterontherapie virilisiert Föten. Medical Tribune Nr. 6, 1968.

238. SAIDI, P., S. HOAG, and P.M. AGGELER: Transplacental transfer of bishydroxycoumarin in the human. J. Amer. Med. Ass. 191, 761 (1965).

239. SANDLER, M., C.R.J. RUTHVEN, S.F. CONTRACTOR, C. WOOD, R.T. BOOTH, and J.H.M. PINKERTON: Transmission of noradrenaline across the human placenta. Nature 197, 598 (1963).

240. SAPEIKA, N.: The passage of drugs across the placenta. S.A. Medical Journal 34, 49 (1960).

241. SCHMIDT, Gg.: Zur diaplacentaren Passage von Arzneimitteln, insbesondere von Chinin. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 55, 293 (1964).

242. SCHMIDT, Gg.: Zur Kombination von Chromatographie und UV-Spektrophotometrie in der forensisch-toxikologischen Analyse. In: Gerichtliche Medizin und Kriminalistik. Hrsg. von F. MEINERT. Verlag f. Polizeiliches Fachschrifttum Georg Schmidt-Römhild, Lübeck 1964.

243. SCHNEIDER, J. und O. PREISLER: Die Prophylaxe der Sensibilisierung Rh-negativer Mütter nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes und die blutgruppenserologische Überwachung der Mütter in der Schwangerschaft. Hippokrates 39, 165 (1968).

244. SCHREINER, W.E.: Die Plazenta als Austauschorgan zwischen Mutter und Kind. Schweiz. med. Wschr. 95, 1571 (1965).

245. SCHREINER, W.E.: Die plazentaren Funktionen und ihre Störungen. Gynaecologia 161, 372 (1966).

246. SCHULMAN, J., C.H. SMITH, and G.S. STERN: The blood volumen in premature infants. Amer. J. Dis. Child. 88, 567 (1954).

247. SCHWEITZER, H.: Der fötale Blutalkoholgehalt beim Alkoholrausch der Mutter. Vortrag anläßl. d. 42. Tagg. d. Dtsch. Ges. f. gerichtl. u. soz. Med. in München, 1963.

248. SCOGGIN, W.A., G.M. HARBERT, W.F. ANSLOW, B. VAN'TRIET, and H.S. McGAUGHEY: Fetomaternal exchange of water at term. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 7 (1964).

249. SCOTT, W.C. and R.F. WARNER: Placental transfer of chloramphenicol (chloromycetin). J. Amer. med. Ass. 142, 1331 (1950).

250. SHAFFER, P.A. and E. RONZONI: Ether anesthesia. I. The deternimation of ethyl ether in air and in blood, and its distribution ratio between blood and air. J. Biol. Chem 57, 741 (1923).

251. SHAPIRO, N.Z., T. KIRSCHBAUM, N.S. ASSALI: Mental exercises in placental transfer. Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 130 (1967).

252. SHERIDAN, C.A. and J.F. ROBSON: Fluothane in obstetricial anaesthesia. Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 365 (1959). Zit. MOYA u. THORNDIKE, 1962.

253. SIITERI, P.K. and McDONALD: Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. J. Clin. Endocr. 26, 751 (1966).

254. SIKER, E.S., B. WOLFSON, J. DUBNANSKY, G.M. FITTING jr.: 116. Jahrestagung der American Medical Association in Antlantic City, N.J.. Medical Tribune Nr. 35, 1967.

255. DeSILVA, J.A.F., L.D'ARCONTE, and J. KAPLAN: The determination of blood levels and the placental transfer of diazepam in humans. Curr. Therap. Res. 6, 115 (1964).

256. SIMPSON, W.J. and L. LINDA: A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity Amer. J. Obstet. Gynec. 73, 808 (1957).

257. SMITH, C.A.: The effect of obstetricial anaesthesia upon the oxygenation of maternal and fetal blood with particular reference to cyclopropane. Surg. Gynec. Obstet. 69, 584 (1939).

258. SMITH, C.A. and R.H. BARKER: Ether in the blood of the newborn infant. Amer. J. Obstet. Gynec. 43, 763 (1942).

259. SMITH: Foetus durch Narkose gefährdet? Medical Tribune, Beiheft zu Nr. 8, 1968.

260. SNOECK, J.: Le placenta humain. Masson, Paris 1958.

261. SNYDER, F.F.: Obstetric analgesia and anesthesia: their effects upon labour and the child. W.B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1949.

262. SOLI, U.: Contributo allo studio della permeabilità placentare al mercurio. Riv. osped 10, 69 (1920). Ref. Ber. ges. Physiol. 2, 266 (1920).

263. SOLLMANN, T.: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology, 7th edit., p.223. Philadelphia and London: W.B. Saunders Co. 1949.

264. SPACKMANN, T., F. FUCHS, and N.S. ASSALI: Acid - base status of the fetus in human pregnancy. Obstet. Gynec. 22, 785 (1963).

265. SPANNER, R.: Randsinus und Randzone der Placenta. Zbl. Gynäk. 59, 1442 (1935).

266. SPANNER, R.: Betrachtungen zum Placentarkreislauf des Menschen. Zbl. Gynäk. 64, 2002 (1940).

267. SPITZBART, H.: Plazentardurchgängigkeit von Madribon. Z. Geburtsh. Gynäk. 158, 193 (1962).

268. SPITZBART, H.: Arzneimittel während der Schwangerschaft und der Geburt. In: Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Säuglingsperiode. Wiss. Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 1966/21 (R1).

269. STAMM, H.: VI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung Stuttgart 1964, F.K. Schattauer Verlag, S. 137.

270. STARK, G. und E.C. GÖLTNER: Die Eisenfraktionen in der Plazentazelle. Z. Geburtsh. Gynäk. 154, 236 (1960).

271. STEEN, E.B. and A. MONTAGU: Anatomy and Physiology. Bd. 2, Barnes u. Noble, New York 1963, p. 242.

272. STENGER,V., D. EITZMAN, J. GESSNER, Th. ANDERSEN, C. de PADUA, and H. PRYSTOWAKY: A comparison of the freezing points of fetal and maternal plasmas of humans. Amer. J. Obstet. Gynec. 87, 1042 (1963).

273. STERNBERG, J.: Placental transfers. Modern methods of study. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1731 (1962).

274. STIEVE, H.: Über den Abfluß des Blutes aus dem intervillösen Raum der menschlichen Placenta. Zbl. Gynäk. 63, 1570 (1946).

275. STROBEL, E. und E. LEUXNER: Über die Zulässigkeit der Verabreichung von Butazolidin bei Schwangeren und Wöchnerinnen. Med. Klin. 52, 1708 (1957).

276. STROBEL, E. und B. HERRMANN: Zur Frage des Überganges von Oxyphenbutazon in den fetalen Kreislauf und die Muttermilch. Arzneim.-Forsch. 12, 302 (1962).

277. THIELSEN, E., D. LANGANKE, K. TOSETTI: Der Einfluß von Medikamenten auf die Sauerstoffversorgung des Kindes unter der Geburt. I. Die Sauerstoffsättigung des Nabelschnurblutes bei normaler Geburt ohne medikamentöse Beeinflussung. Zbl. Gynäk. 84, 995 (1962).

278. THOMPSON, H.E., L.T. STEADMAN, and W.T. POMMERENKE: The transfer of bismuth into the fetal circulation after maternal administration of sobisminol. Amer. J. Syph. 25, 725 (1941).

279. TOSETTI, K., D. LANGANKE und E. THIELSEN: Der Einfluß von Medikamenten auf die Sauerstoffversorgung des Kindes unter der Geburt. III. Die Sauerstoffsättigung des Nabelschnurblutes bei normaler Geburt nach Micoren-Injektion. Zbl. Gynäk. 85, 601 (1963).

280. UEBEL, H.: Gefahren für das werdende Kind. Keimschädigende Wirkungen bei Arzneimittelbehandlung der Mutter. Ärztl. Praxis 18, 2075 (1966).

281. UHER, J., K. DVORAK, M. QUEISSNEROVA, L. KONICKOVA und J. TURINOVA: Kinetik und Metabolismus einiger Arzneimittel in der foetoplacentaren Einheit. In: Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Säuglingsperiode. Wiss. Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 1966/21 (R1).

282. USHER, R., M. SHEPHARD, and J. LIND: The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. Acta paediat. 52, 497 (1963).

283. UTER, F.: Die Barbiturat-Anaesthesie in der Geburtshilfe. Z. Geburtsh. Gynäk. 158, 180 (1962).

284. UTER, F. und L. LUTZMANN: Plazentadurchtritt und pharmakologisches Verhalten des Thiopentals bei der geburtshilflichen Anästhesie. Geburtsh. Frauenheilk. 20, 1289 (1960).

285. UTER, F. und L. LUTZMANN: Klinisch experimentelle Untersuchungsergebnisse über die Anästhesie mit Hexobarbital und Thiopental. Z. Geburtsh. Frauenheilk. 21/1, 472 (1961).

286. VILLEE, C.A.: The placenta and fetal membranes. Baltimore, 1960, Williams u. Wilkins Comp., p. 157.

287. VILLEE, C.A.: Metabolism of the placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84, 1684 (1962).

288. VILLEE, C.A., and D.D. HAGERMAN: Effects of estradiol on the metabolism of human placenta in vitro. J. Biol. Chem. 205, 873 (1953).

289. VOGEL, H.R., W.M. FISCHER und G. THEWS: Die O_2-Transportfunktion des mütterlichen und fetalen Blutes zum Zeitpunkt der Geburt. Pflügers Archiv 286, 238 (1965).

290. WAGNER, G.A.: Der intervillöse Raum. Arch. Gynäk. 137, 699 (1929).

291. WALTER, H.M. und HEILMEYER, L.: Antibiotika-Fibel. Stuttgart, 1965.

292. WARELL, D.W., and R. TAYLOR: Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. Lancet I, 117 (1968).

293. WAY, E.L., A.J. GIMBLE, W.P. McKELWAY, H. ROSS, Chen-Yu SUNG, H. ELLSWORTH: The absorption, distribution and excretion of isonipecaine (demerol). J. Pharmacol. Exp. Therap. 26, 477 (1949).

294. WEIL-MALHERBE, H.: The fluometric estimation of catecholamines. Meth. med. Res. 9, 130 (1961).

295. WEINGÄRTNER, L., R. PATSCH, R. WEIGEL und R. MÜLLER: Ampicillin - ein halbsynthetisches Penicillin - in Schwangerschaft, Neu- und Frühgeborenenperiode. Mschr. Kinderheilk. 116, 63 (1968).

296. WELCH, R.M., Y.E. HARRISON, A.H. CONNEY, P. J. POPPERS and M. FINSTER: Cigarette smoking: Stimulatory effect on metabolism of 3,4 - benzyprene by enzymes in human placenta. Science 160, 541 (1968).

297. WHIPPLE, G.H.: Insusceptibility of pups to chloroform poisoning during the first three weeks of life. J. exp. Med. 15, 259 (1912).

298. WHITE, E.C., J.R. BRIGGS, and J. SUNSHINE: A revised method for the microdetermination of secobarbital. Am. J. Clin. Path. 29, 506 (1958).

299. WIDDAS, W.F.: Inability of diffusion to account for placental glucose transfer in sheep and consideration of kinetics of possible carrier transfer. J. Physiol. (London) 118, 23 (1952).

300. WIDDAS, W.F.: Transport mechanism in the fetus. Brit. med. Bull. 12, 107 (1961).

301. WIDMARK, E.M.P.: Eine Mikromethode zur Bestimmung von Äthylalkohol im Blut. Biochem. Z. 131, 473 (1922).

302. WILKEN, H.: Die Immunität der Schwangeren, des Fetus und Neugeborenen. Münch. med. Wschr. 107, 2343 (1965).

303. WILKIN, P.: Pathologie du placenta. Masson, Paris 1965.

304. WILSON, M.G.: The effect of maternal medications upon the fetus and the newborn infant. Am. J. Obstet. Gynec. 83, 818 (1962).

305. WILSON, J.: Pre-eclamptic toxaemia in smokers. Lancet I, 1157 (1968).

306. WINKLER, L.: Über die Lipide der Rattenplacenta und deren quantitative Veränderungen im Laufe der Trächtigkeit sowie einige Fragen des Phosphatidumsatzes in der Plazenta. Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 333, 199 (1963).

307. WISLOCKI, G.B. and E.W. DEMPSEY: Electron microscopy of the human placenta. Anat. Rec. 123, 133 (1955).

308. WOLF, H.: Blutzucker bei Neugeborenen. Klin. Wschr. 38, 87 (1960).

309. WOLTZ, H.E. and H.A. ZINTEL: The transmission of penicillin to amniotic fluid and fetal blood in the human. Amer. J. Obstet. Gynec. 50, 338 (1945).

310. WULF, H.: Der Gasaustausch in der reifen Placenta des Menschen. Habil-Schr. Kiel (1960).

311. WULF, H.: Der Gasaustausch in der reifen Plazenta des Menschen (I. u. II. Teil). Z. Geburtsh. Gynäk. 158, 269 (1962).

312. WULF, H.: Zum Gasaustausch in der Plazenta des Menschen. In: Übergangsstörungen des Neugeborenen und die Bekämpfung der perinatalen Mortalität. Hrsg. von H. EWERBECK und V. FRIEDBERG. Symposion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

313. YAMADA, A.: The effect of several inhibitors on the metabolism and transfer of glucose in the human term placenta. Tohoku J. exp. med. 92, 229 (1967).

314. YEN, S.S.C., O.H. PEARSON, S. STRATMAN: Growth hormone levels in maternal and cord blood. J. clin. endocr. metabolism 25, 655 (1965).

315. YERUSHALMY, J.: Mothers cigarette smoking and survival of infant. Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 505 (1964).

316. YOUNG, J.M.: Placental transfer of hexamethonium bromide and the origin of amniotic fluid in the rabbit. J. Physiol. 122, 93 (1953).

317. ZABRISKIE, J.R.: Effect of cigaret smoking during pregnancy. From the U.S. Army Tripler General Hospital, Obstetrics and Gynecology Service, Honolulu, Hawaii 1962.

318. ZAROU, D.M., H.C. LICHTMAN, and L.M. HELLMAN: The transmission of chromium- 51 tagged maternal erythrocytes from mother to fetus. Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 565 (1964).

319. ZIEMKE, E.: Über den Durchgang des Arsens durch den Plazentarkreislauf. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 13, 217 (1929).

320. ZINKHAM, H.H.: An in vitro abnormality of glutathione metabolism in erythrocytes from normal newborns: mechanism and clinical significance. Pediatrics 23, 18 (1959).

321. ZUSPAN, F.P., W.H. WHALEY, G.H. NELSON, and R.P. AHLQUIST: Placental transfer of epinephrine. I. Maternal-fetal metabolic alterations of glucose and nonesterified fatty acids (NEFA). Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 284 (1966).

Lebenslauf

Am 1.3.1944 wurde ich, Edith Dürr, als Tochter des Oberfeldwebels Erich Dürr und seiner Ehefrau Ruth in Tübingen geboren.

Nach den Schuljahren in Calw/Schwarzwald und Tübingen studierte ich in Tübingen und Freiburg Medizin. Am 1.August 1970 legte ich in Tübingen das medizinische Staatsexamen ab.